

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**İNFLAMATUAR ARTRİTLERDE KRANİYOSERVİKAL
BİLEŞKE TUTULUMUNUN BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ VE
MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME İLE
RETROSPEKTİF İNCELENMESİ**

Dr. Fatma YALÇINKAYA

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır.

ANKARA
2021

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**İNFLAMATUAR ARTRİTLERDE KRANİYOSERVİKAL
BİLEŞKE TUTULUMUNUN BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ VE
MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME İLE
RETROSPEKTİF İNCELENMESİ**

Dr. Fatma YALÇINKAYA

UZMANLIK TEZİ

Olarak Hazırlanmıştır.

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Umut KALYONCU

ANKARA

2021

TEŞEKKÜR

Akademik duruşuyla örnek aldığım, tez öğrencisi olmaktan gurur duyduğum, bu süreçte her aşamada yol gösteren, tez danışmanım Prof. Dr. Umut Kalyoncu'ya ve asistanlık eğitimim süresince akademik sorularıyla kapısını çaldığım ve cevapsız geri çevrilmediğim, akran eğitimimin ne kadar önemli olduğunu gösteren Uzm. Dr. Emre Bilgin'e,

Yoğun çalışma temposu içinde zaman ayırarak hastaların radyolojik değerlendirmelerini titizlikle yapan radyoloji öğretim görevlisi Dr. Şafak Parlak'a ve Prof. Dr. Kader Karlı Oğuz'a,

Eşim Ozan Cihat Yalçınkaya başta olmak üzere, tıp fakültesine başladığım andan itibaren tüm zorlu süreçleri benimle birlikte yaşayan ve her zaman destekçim olan aileme teşekkür ederim.

ÖZET

Yalçınkaya, F. İnflamatuar artritlerde kraniyoservikal bileşke tutulumunun bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme ile retrospektif incelenmesi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi. Ankara, 2021. Bu çalışmanın amacı inflamatuvar artrit tanılı hastaların kraniyoservikal bileşke tutulumlarını incelemektir. Çalışmaya 2010-2020 yıllarında Hacettepe Üniversitesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı'nda herhangi bir sebeple servikal vertebra BT ve/veya MR görüntülemesi yapılmış olan 204 RA, 200 AS ve 55 PsA tanılı olmak üzere toplam 459 hasta dahil edilmiştir. 164/459(%35,7) hastada kraniyoservikal bileşke tutulumu saptanmıştır. Bu hastaların 101/204'ü (%49,5) RA, 53/200'ü (%26,5) AS, 10/55'i (%18,2) PsA hastasıydı. RA hastalarında herhangi bir tutulum ve odontoid proses patolojileri AS ve PsA grubundan daha sık görüldü ($p<0,001$). RA hastalarının 69'unda (%33,8) odontoid proses patolojileri, 24'ünde (%11,8) VS, 23'ünde (%12,4) atlanto-aksiyal eklem patolojileri, 17'sinde (%8,3) AAS, 12'sinde (%5,9) SAS, 6'sında (%3,2) atlanto-okspital eklem patolojileri vardı. Romatoid artrit hastalarında kraniyoservikal tutulum ile ilişkili faktörlerin araştırılması için yapılan çok değişkenli analizde tanı yaşı, hastalık süresi, C-reaktif protein bağımsız olarak ilişkili bulundu. Kraniyoservikal bileşke tutulumu olan 101 hastanın 8'inde (%7,9) spinal kord basısı vardı. AS hastalarında en sık görülen 2 tutulum tipi 24/200'ünde (%12) saptanan odontoid proses patolojileri ile 20/200'ünde (%10,0) saptanan VS oldu. Tutulum saptanan hastaların çoğunun cinsiyeti erkekti ($p=0,029$). Kraniyoservikal bileşke tutulumu olan 53 hastanın yalnız birinde (%1,9) spinal kord basısı vardı. PsA tanılı 6 hastada (%10,9) VS, 2'ser hastada (%3,6) AAS, odontoid proses tutulumu ve atlantoaksiyel eklem tutulumu saptandı. Başta RA olmak üzere AS ve PsA'da kraniyoservikal bileşke tutulumu önemli bir hasta grubunda ortaya çıkmaktadır. Klinik olarak gözden kaçma potansiyeli olan bu bölgenin daha dikkatli değerlendirilmesi gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: inflamatuvar artritler, kraniyoservikal bileşke tutulumu, atlantoaksiyal subluksasyon, vertikal subluksasyon

ABSTRACT

Yalcinkaya, F. The retrospective study of craniocervical junction involvement in inflammatory arthritis by using computer tomography and magnetic resonance imaging. Hacettepe University Department of Internal Medicine, Thesis in Internal Medicine, Ankara, 2021. The aim of this study to examine the craniocervical involvement of patients with inflammatory arthritis. A total of 459 patients; 204 of these patients were RA, 200 were AS and 55 were PsA patients, who underwent CT and /or MRI of the cervical vertebra for any reason in the Hacettepe University Department of Internal Medicine, Division of Rheumatology between 2010-2020, were included in the study. Craniocervical junction involvement was detected in 164/459 (35.7%) patients. 101/204 (49.5%) of these patients were RA, 53/200 (26.5%) were AS, 10/55 (18.2%) were PsA patients. Any type of the involvement and odontoid process pathologies were more common in RA patients than in the AS and PsA groups ($p < 0.001$). There were odontoid process pathologies in 69 (33.8%), VS in 24 (11.8%), atlanto-axial joint pathologies in 23 (12.4%), AAS in 17 (8.3%), SAS in 12 (5.9%), atlanto-occipital joint pathologies in 6 (3.2%) RA patients. In multivariate analysis performed to investigate the factors associated with craniocervical involvement in rheumatoid arthritis patients, age of diagnosis, duration of disease, and C-reactive protein were found to be independently related. 8/101 (7.9%) patients with craniocervical junction involvement had spinal cord compression. Odontoid process pathologies were detected in 24 (12%) and VS was detected in 20 out of (10.0%) 200 patients. Most of the patients with the involvement were male ($p = 0.029$). Only one (1.9%) out of 53 patients with craniocervical junction involvement had spinal cord compression. There were 6 PsA patients with VS, 2 patients with AAS, 2 patients with odontoid process pathologies. Craniocervical junction involvement occurs in large group of inflammatory arthritis patients, especially with RA. This area, which has the potential to be overlooked clinically, needs to be evaluated more carefully.

Key words: inflammatory arthritis, craniocervical junction involvement, atlantoaxial subluxation, vertical subluxation

İÇİNDEKİLER

| | |
|--|------|
| TEŞEKKÜR | iii |
| ÖZET | iv |
| ABSTRACT | v |
| İÇİNDEKİLER | vi |
| SİMGELER VE KISALTMALAR | viii |
| ŞEKİLLER DİZİNİ | x |
| RESİMLER DİZİNİ | xi |
| TABLolar DİZİNİ | xii |
| 1. GİRİŞ | 14 |
| 2. GENEL BİLGİLER | 16 |
| 2.1. Romatoid Artrit Genel Bilgiler | 16 |
| 2.1.1. Epidemiyoloji | 16 |
| 2.1.2. Etyopatogenez | 16 |
| 2.1.3. Klinik Bulgular | 18 |
| 2.1.4. Tanı | 19 |
| 2.1.5. Hastalık Aktivasyonu Değerlendirme | 20 |
| 2.1.6. Tedavi | 22 |
| 2.2. Spondiloartritler Genel Bilgiler | 23 |
| 2.2.1. Epidemiyoloji | 24 |
| 2.2.2. Etyopatogenez | 24 |
| 2.2.3. Klinik Bulgular | 26 |
| 2.2.4. Tanı | 28 |
| 2.2.5. Hastalık Aktivasyonu Değerlendirme | 29 |
| 2.2.6. Tedavi | 30 |
| 2.3. İnflamatuar Artritlerde Servikal Vertebra Tutulumu | 31 |
| 2.3.1. Servikal Vertebra Anatomisi | 31 |
| 2.3.2. İnflamatuar Artritlerde Servikal Omurga Tutulma Şekilleri | 31 |
| 3. BİREYLER VE YÖNTEM | 38 |
| 3.1. Çalışma Populasyonu ve Hasta Seçimi | 38 |

| | |
|---|-------------------------------------|
| 3.2. Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Demografik, Klinik ve Laboratuvar Özellikleri | 39 |
| 3.3. Servikal Görüntülemelerin Değerlendirilmesi | 39 |
| 3.3.1. Konvansiyonel Servikal Grafilerin Değerlendirilmesi | 40 |
| 3.3.2. Servikal MRG ve BT'lerin Değerlendirilmesi | 40 |
| 3.4. Etik Kurul Onayı | 45 |
| 3.5. İstatistiksel Yöntem | 45 |
| 4. BULGULAR | 46 |
| 4.1. İnflamatuar Artrit Bulgular | 46 |
| 4.1.1. İnflamatuar Artrit Genel Bulgular | 46 |
| 4.1.2. İnflamatuar Artrit Alt Tiplerine Göre Kranioservikal Bileşke Tutulumu | 47 |
| 4.1.3. Kranioservikal Bileşke Tutulumu Olan İnflamatuar Artrit Hastalarında Görüntüleme Nedenleri | 51 |
| 4.1.4. Konvansiyonel Servikal Grafinin Servikal MRG/BT ile Karşılaştırılması | 54 |
| 4.2. Romatoid Artrit Bulgular | 55 |
| 4.2.1. Romatoid Artrit Genel Bulgular | 55 |
| 4.2.2. Romatoid Artrit Kranioservikal Bileşke Tutulumu | 55 |
| 4.3. Ankilozan Spondilit Bulgular | 70 |
| 4.3.1. Ankilozan Spondilit Genel Bulgular | 70 |
| 4.3.2. Ankilozan Spondilit Kranioservikal Bileşke Tutulumu | 71 |
| 4.4. Psöriatik Artrit Bulgular | 77 |
| 4.4.1. Psöriatik Artrit Genel Bulgular | 77 |
| 4.4.2. Psöriatik Artrit Kranioservikal Bileşke Tutulumu | 77 |
| 5. TARTIŞMA | 80 |
| 6. SONUÇ VE ÖNERİLER | 87 |
| 7. KAYNAKLAR | 89 |
| 8. EKLER | Error! Bookmark not defined. |
| EK 1. ETİK KURUL ONAYI | Error! Bookmark not defined. |

SİMGELER VE KISALTMALAR

| | |
|----------------|---|
| % | yüzde |
| AAA | Atlantoaksiyal aralık |
| aAAS | Anterior atlantoaksiyal subluksasyon |
| AAS | Atlantoaksiyal subluksasyon |
| ABD | Amerika Birleşik Devletleri |
| ACR | <i>American College of Rheumatology</i> |
| AS | Ankilozan spondilit |
| ASDAS | <i>Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score</i> |
| BASDAI | <i>Bath ankylosing spondylitis disease activity index</i> |
| bDMARD | Biyolojik DMARD |
| BT | Bilgisayarlı tomografi |
| BTLA | <i>B and T lymphocyte associated</i> |
| CASPAR | <i>Classification Criteria for Psoriatic Arthritis</i> |
| CCP | <i>Citrullinated protein</i> |
| CDAI | Klinik Hastalık Değerlendirme İndeksi |
| CRP | C-reaktif protein |
| csDMARD | Konvansiyonel sentetik DMARD |
| CTLA | <i>cytotoxic T-lymphocyte-associated protein</i> |
| DAPSA | <i>Disease Activity in Psoriatic Arthritis</i> |
| DAS | <i>Disease activity score</i> |
| DM | diabetes mellitus |
| DMARD | Hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaç |
| ERAP1 | Endoplazmik retikulum aminopeptidaz |
| ESH | Eritrosit sedimentasyon hızı |
| EULAR | <i>The European Alliance of Associations for Rheumatology</i> |
| GRAPPA | <i>The Group for Research and Assessment of Psoriasis and PsA</i> |
| GWAS | <i>Genome wide association studies/ Genom boyu ilişkilendirme çalışmaları</i> |
| HAQ-II | <i>Health assessment questionnaire-II</i> |

| | |
|----------------|--|
| HIV | <i>Human Immunodeficiency Virus / İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü</i> |
| HL | Hiperlipidemi |
| HLA | <i>human leucocyte antigen</i> |
| HT | Hipertansiyon |
| İBH | Inflamatuvar barsak hastalığı |
| IL-6 | Interlökin-6 |
| JAK | Janus kinaz |
| KBH | Kronik böbrek hastalığı |
| MEFV | Ailevi Akdeniz Ateşi ilişkili gen |
| MHC | <i>Major histocompatibility complex</i> |
| MRG | Manyetik rezonans görüntüleme |
| mSASSS | <i>Modified stoke ankylosing spondylitis spinal score</i> |
| NPF | <i>National Psoriasis Foundation</i> |
| NSAİİ | Non-steroidal anti-inflamatuvar ilaç |
| PADI4 | Peptidil arjinin deiminaz |
| PsA | Psöriatik artrit |
| PTPN22 | <i>protein tyrosine phosphatase nonreceptor</i> |
| RA | Romatoid artrit |
| RAPID-3 | Hasta İndeks Verilerinin rutin Değerlendirilmesi 3 |
| SAS | Subaksiyal subluksasyon |
| SDAI | Basitleştirilmiş Hastalık Aktivite İndeksi |
| SPSS | <i>Statistical Package for the Social Sciences</i> |
| STAT3 | <i>signal transducer and activator of transcription 3</i> |
| TNF | Tümör nekrozis faktör |
| tsDMARD | <i>Tissue specific DMARD</i> (hedefe yönelik sentetik DMARD) |
| VS | Vertikal subluksasyon |

ŞEKİLLER DİZİNİ

| Şekil | Sayfa |
|-------------------------------|-------|
| 3.1. Hasta seçimi akış şeması | 38 |

RESİMLER DİZİNİ

| Resim | | Sayfa |
|--------------|---|--------------|
| 3.1. | A.Servikal bölge anatomisi, B.Nötr pozisyonda atlanto-aksiyal aralık, C.Fleksiyonda atlanto-aksiyal aralık, D.Atlanto-aksiyal aralık ve sindesmofit | 40 |
| 3.2. | Servikal bölge anatomisi A.Sagital BT, B.Aksiyel BT, C.Sagital MRG | 41 |
| 3.3. | Atlanto-aksiyal subluksasyon, A.Fleksiyonda servikal vertebra grafisi, B.Sagital MRG | 42 |
| 3.4. | Vertikal Subluksasyon, Chamberlain çizgisi (ok ile gösterilmekte) A.Servikal BT, B.Servikal MRG | 43 |
| 3.5. | C5-6 subaksiyal subluksasyon, sagital MRG | 43 |
| 3.6. | Odontoid proste pannus A.T1 ağırlıklı, B.T2 ağırlıklı servikal MRG, sagital kesit | 44 |

TABLOLAR DİZİNİ

| Tablo | Sayfa |
|--|--------------|
| 2.1. İnflamatuar Artrit Alt Tiplerine Göre Servikal Vertebra Tutulum Sıklıkları | 33 |
| 4.1. İnflamatuar Artrit Hastalarının Genel Özellikleri | 47 |
| 4.2. İnflamatuar Artrit Alt Tiplerine Göre Kranioservikal Bileşke Tutulum Tipleri ve Sıklığı | 49 |
| 4.3. İnflamatuar Artrit Alt Tiplerine Göre Kranioservikal Bileşke Tutulum Tipleri ve Sıklığı*(Tanı sonrası yapılan görüntülemelerde hastaların özellikleri) | 50 |
| 4.4. Kranioservikal Bileşke Tutulumu Olan RA ve AS Hastalarında Görüntüleme Nedenleri | 52 |
| 4.5. Kranioservikal Bileşke Tutulumu Olan Hastaların Klinik Semptom ve Bulgular ile Travma Sebebiyle Yapılan Görüntülemelerin Karşılaştırılması | 53 |
| 4.6. Konvansiyonel Servikal Grafinin aAAS'yi Tespit Etmede MRG/BT ile Karşılaştırılması | 54 |
| 4.7. İnflamatuar Artrit Alt Tiplerine Göre aAAS'yi Tespit Etmede Servikal Konvansiyonel Grafi ve MRG/BT Korelasyonu | 54 |
| 4.8. Romatoid Artrit Hastalarının Genel Özellikleri | 57 |
| 4.9. Romatoid Artrit Hastalarında Kranioservikal Tutulum ile İlişkili Faktörlerin Çok Değişkenli Analiz ile Değerlendirilmesi | 58 |
| 4.10. Romatoid Artrit Hastalarında Tutulum Özelliklerine Göre Genel Özellikler | 59 |
| 4.11. Romatoid Artrit Hastalarında Seropozitifliğe Göre Kraniovertebral Bileşke Tutulumu | 60 |
| 4.12. Romatoid Artrit Hastalarında Cinsiyete Göre Kranioservikal Bileşke Tutulumu | 61 |
| 4.13. AAS Olan ve Olmayan Hastaların Karşılaştırılması | 62 |
| 4.14. Romatoid Artrit Hastalarında AAS ile İlişkili Faktörlerin Çok Değişkenli Analiz ile Değerlendirilmesi | 63 |
| 4.15. Vertikal Subluksasyonu Olan ve Olmayan Hastaların Karşılaştırılması | 64 |

| | | |
|--------------|---|----|
| 4.16. | Odontoid Proses Rezorpsiyon ve Pannus Olan ve Olmayan Hastaların Karşılaştırılması | 66 |
| 4.17. | RA Hastalarında Odontoid Proses Tutulumu ile İlişkili Faktörlerin Çok Değişkenli Analiz ile Değerlendirilmesi | 69 |
| 4.18. | Kraniyoservikal Tutulum Varlığına göre Ankilozan Spondilit Hastalarının Genel Özellikleri | 72 |
| 4.19. | Ankilozan Spondilit Hastalarında Farklı Kranioservikal Tutulumlara Göre Genel Özellikler | 73 |
| 4.20. | Ankilozan Spondilit Hastalarında Cinsiyete Göre Kranioservikal Bileşke Tutulumu | 74 |
| 4.21. | Ankilozan Spondilit Hastalarında AAS Olan ve Olmayan Hastaların Karşılaştırılması | 75 |
| 4.22. | Vertikal Subluksasyon Olan ve Olmayan Hastaların Karşılaştırılması | 76 |
| 4.23. | Psöriatik Artrit Hastalarında Tutulum Varlığına Göre Genel Özellikler | 78 |

1. GİRİŞ

İnflamatuvar artrit; eklemdede şişlik, kızarıklık, ısı artışı, hassasiyet ve yaklaşık 1 saat süren sabah tutukluğu ile karakterize artrit grubudur (1). İnflamatuvar artrit temel olarak romatoid artrit (RA) ve spondiloartritlerden (SpA) oluşmaktadır. RA simetrik poliartrit ile karakterize, etiyojisi aydınlatılmamış kronik inflamatuvar bir hastalık olup, kronik inflamatuvar artritler arasında görülen en sık formdur. Spondiloartritler belirli klinik özellikleri, genetik yatkınlıkları ve patofizyolojiyi paylaşan bir grup hastalıktır. Klasik olarak ankilozan spondilit (AS), psöriatik artrit (PsA), enteropatik artrit, reaktif artrit ve sınıflandırılmayan SpA'dan oluşur. Yakın dönemde bu hastalık grubu sıklıkla aksiyal SpA; vertebra, pelvis ve göğüs kafesini tutan ile periferik SpA, ekstremiteleri tutan olmak üzere 2 gruba ayrılır (2).

RA özellikle el ve ayakların küçük eklemlerini etkileyen inflamatuvar artrit olsa da servikal vertebra da etkilenmektedir (3). C1 ve C2 vertebra arasındaki atlanto-aksiyal eklem bu hastalıkların primer hedeflerinden biridir. Bu eklemdede eroziv pannus oluşumu sıklıkla kemik destrüksiyonuna ve ligamentlerin özellikle de atlas ve aksisi bağlayan transvers ligamentin gevşemesine yol açar. Sonuçta atlanto-aksiyal subluksasyon görülür (4). Spondiloartritlerin alt grubu olan aksiyal SpA'da da servikal vertebra tutulumu görülmektedir. Servikal vertebra tutulumu birçok şekilde olabilir. Yayınlar bakıldığında vertebral uç erozyonları, spinöz proses erozları ve osteoporoz, füzyon gibi apofizyal eklem değişikliklerinin rapor edildiği görülmektedir (5, 6).

PsA'da da RA veya AS'ye benzer paternde kranioservikal eklem tutulumu görülebilmektedir (7). PsA servikal vertebrayı etkileyen en sık SpA'dır (8). Ancak servikal tutulumun beyin sapı, spinal kord basısı gibi ölümcül sonuçlara yol açabileceği göz önünde bulundurulursa özellikle biyolojik tedavilerin yaygınlaştığı günümüzde bu konuda kapsamlı bir çalışma mevcut değildir (9). Servikal vertebra tutulumunun inflamatuvar artrit tanılı hastalarda geç bir hastalık bulgusu olduğu; bu durumun hastalık süresiyle, tedavinin yetersizliğiyle veya tedavisiz geçen süreyle, seropozitivite, hastalık aktivitesiyle ve periferik eklem tutulumunun şiddetiyle ilgili olabileceği ileri sürülmüştür (10, 11).

RA ve SpA'da servikal vertebrayı değerlendirmek için genelde konvansiyonel radyografi kullanılmaktadır. Servikal vertebranın radyolojik değerlendirmesi, ön-arka, lateral, fleksiyon ve ekstansiyon görünümünde radyografilerini içerir. Bu radyolojik yaklaşımla kemik hizalaması, kemik kalitesi, deformiteler ve servikal vertebra instabilitesi kolayca değerlendirilebilir. Grafide herhangi bir anormallik saptanması durumunda vertebra manyetik rezonans görüntüleme (MRG) veya bilgisayarlı tomografi (BT) ile değerlendirilir (12). MRG, servikal vertebra değerlendirmesi için en duyarlı görüntüleme yöntemidir. Odontoid prosesin aktif sinoviti, pannus oluşumu, ligament laksitesi ve erozyonların hepsi MRG kullanılarak değerlendirilebilir. Son olarak, çoklu projeksiyon rekonstrüksiyonu ile servikal vertebranın BT taraması eroziv değişiklikleri göstermede üstündür (13).

Sonuç olarak RA ve SpA hastalarında atlanto-aksiyal sistemin etkilenmesi önemli morbiditelere ve mortaliteye neden olabilmektedir. Bu eklem bölgesi günlük pratik uygulamada zaman zaman gözden kaçabilmektedir. RA ve SpA hastalarında atlanto-aksiyal eklemin hangi sıklıkta ve nasıl tutulduğuna dair bilgiler halen net değildir. Tüm bu bilgilerin ışığında 2010-2020 yılları arasında RA, AS ve PsA tanısı konulmuş/ ile izlenmiş hastaların kranioservikal bileşke tutulumlarının MRG veya BT eşliğinde retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Romatoid Artrit Genel Bilgiler

Romatoid artrit (RA), simetrik poliartrit ile karakterize bir inflamatuvar artritir. Etiyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Otoantikolar sebebiyle sinoviyal inflamasyon ve hiperplazi gelişmekte ve sonuçta kıkırdak ve jukstartiküler kemik erozyonu görülmektedir. Tedavi edilmediğinde ilerleyici eklem harabiyeti görülmesi sebebiyle hastalığın erken dönemde teşhis ve tedavi edilmesi önemlidir. Sistemik bir hastalık olan RA' nın eklem dışı tutulumlarında hematolojik anormallikler, subkütan nodüller, periferik nöropatiler, akciğer tutulumu, vaskülit görülebilmektedir.

2.1.1. Epidemiyoloji

RA, tüm dünyada yetişkin popülasyonun yaklaşık %1'ini etkilemekte ve hastaların yaklaşık $\frac{3}{4}$ 'ünü kadınlar oluşturmaktadır. RA insidansı 25-55 yaşları arasında pik yaptıktan sonra 75 yaşa kadar plato çizmekte ve ileri yaşlarda azalmaktadır (14, 15). Ailede RA olan birey olması riski 3-5 kat arttırmaktadır. Seropozitif RA'larda %40-65 kalıtsal ilişki görülmekteyken, bu oran seronegatif artritlerde %20'ye düşmektedir (16).

2.1.2. Etyopatogenez

RA'nın oluşumunda genetik, epigenetik ve çevresel faktörlerin rol oynadığı bilinmektedir. İkizlerle yapılan çalışmalarda tek yumurta ikizlerinde RA görülme sıklığı %15-30 iken bu oran çift yumurta ikizlerinde %5'e düşmektedir (17). Bu durum iki şekilde yorumlanabilmektedir. Birincisi, monozigotik ikizlerde oranın, dizigotik ikizlerden 3-6 kat fazla olması genetik faktörlerin rolünü, monozigotik ikizlerde konkordansın görece düşük olması RA patogenezinde genetik faktörlerin tek başına yer almadığını göstermektedir (18).

Genetik faktörlerin başında HLA-DRB1 (*human leucocyte antigen*) alleli gelmektedir. HLA-DRB1 geni, MHC (*majör histocompatibility complex*) sınıf II olarak adlandırılan bir gen grubuna aittir. HLA-DRB1, antijen sunucu hücrelerin yüzeyinde bulunan MHC II proteininin beta zincirini kodlamaktadır. Bu allel, RA'nın genetik riskinin %13' ünü oluşturmaktadır. Hastalıkla ilişkili HLA-DRB1

allelere, paylaşılan epitop (*shared epitope*) veya riskli allel olarak adlandırılan HLA-DR beta zincirinin üçüncü hiperdeğişken bölgelerinde 70-74. pozisyonda bir aminoasit dizisini paylaşır. Paylaşılan epitopun bulunması anti-CCP (*anti-cyclic citrullinated peptide*) antikorunun üretimi ile ilişkilidir (15).

Genom boyu ilişkilendirme çalışmaları (*GWAS- genome wide association studies*) ile beraber, RA yatkınlığında MHC harici genlerin de etkili olabileceği gösterilmiştir. GWAS ile gösterilmiştir ki RA ile ilişkili olabilecek 100'den fazla tek nükleotid polimorfizmi mevcuttur (19). PTPN22 (*protein tyrosine phosphatase nonreceptor*) geni, T ve B hücre fonksiyonlarını düzenleyen lenfoid tirozin fosfatazı kodlamaktadır. PADI4 (peptidil arjinin deiminaz) gen ürünleri, argininini sitriline dönüştüren ve RA ile ilişkili MHC proteinlerine bağlanan yeni potansiyel otoantijenler oluşturan enzimlerdir. CTLA (*cytotoxic T-lymphocyte-associated protein*) ve CD28 kostimulasyon reseptörleri, B hücre fonksiyonu ve antijen sunumunda görevli BTLA (*B and T lymphocyte associated*) geni, Fc reseptörleri ve CD40, RA ile ilişkili MHC dışı gen ürünleridir (15, 18, 19).

Genetik faktörlerin yanı sıra RA oluşumunda çevresel faktörlerin de etkisi bulunmaktadır. Sigara, bu faktörlerin başında gelmektedir. Sigaranın RA gelişim riskini 1,5-3,5 kat arttırdığı bilinmektedir. Sigara kullanımı ile HLA-DRB1 geni anti-CCP ve romatoid faktör (RF) oluşum riskini arttırmaktadır. Sigaranın yanı sıra bronşiyal stres oluşturan hava kirliliği, silica ve asbest maruziyeti de sronegatif ve seropozitif RA gelişim riskini arttırmaktadır (18, 20).

Diğer bir çevresel faktör ise enfeksiyonlardır. Epstein Barr virüs, sitomegalovirüs, *Escherichia coli* gibi etmenlerin muhtemelen moleküler benzerlik sebebiyle RA ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (18, 21, 22). Periodontal hastalık etmeni olan *Porphyromonas gingivalis* ise PADI4 eksprese ettiği için RA ile ilişkilendirilmektedir (23). Barsak mikrobiyotası da RA hastalarında araştırılmakta ve HLA ilişkili olabileceği öne sürülmektedir (24, 25).

Yüksek vücut kitle indeksinin RA gelişimi, hastalık aktivitesi ve tedaviye yanıtızlık ile ilgili olabileceği de RA etiyopatogenezinde güncel konulardan biridir (20).

Epigenetik modifikasyonlar, DNA diziliminde değişiklik olmaksızın, gen ekspresyonunu düzenleyen gen ve kromatinlerdeki kalıtsal değişikliklerdir. RA ile

ilgili olan epigenetik modifikasyonlar DNA metilasyonu, histone modifikasyonu ve mikroRNA ekspresyonudur (19).

RA, sinoviyum inflamasyonu, proliferasyon ile kıkırdak ve kemik harabiyeti ile seyreden bir hastalıktır. Normal sinoviyal membran nispeten aselülerdir. Normalde 2-3 hücre sırası mevcutken, RA'da bu katmanın başlıca makrofaj ve fibroblast benzeri sinovisitlerden oluşan 10-12 hücre sırasına ulaştığı görülmektedir. Bu kalın hücre katmanında doğal bağışıklık sistemi üyeleri (dendritik hücreler, mast hücreleri, doğal öldürücü hücreler vb.) ile kazanılmış bağışıklık sistemi üyeleri (T hücre, B hücre, plazma hücreleri) beraber bulunmaktadır (19). Sinoviyal inflamasyon temel olarak TNF (tümör nekrotizan faktör) ve IL-6 (interlökin-6) ile oluşmaktadır. Fibroblast benzeri sinovisitlerden salınan matriks metalloproteaz ile kıkırdak harabiyeti gelişirken, kemik erozyonu ise osteoklastlar aracılığıyla oluşmaktadır (26).

2.1.3. Klinik Bulgular

2.1.3.1. Eklem Tutulumu

RA, başlangıçta el ve ayakların küçük eklemlerini tutan bir hastalıktır. Eklem tutulumu genellikle simetrik ve bilateralidir. Hastalar sıklıkla sabah tutukluğundan yakınmaktadır. El bileği, metakarpofalangeal eklemler ve proksimal interfalangeal eklem tutulumları karakteristiktir. Distal interfalangeal eklem tutulumu tipik olarak beklenmez. Kuğu boynu deformitesi, düğme iliği deformitesi, ulnar deviasyon gibi bulgular tedavi edilmemiş ileri evre hastalıkta saptanmaktadır. Metatarsofalangeal eklem tutulumuyla pes planovalgus gelişebilmektedir.

Atlanto-aksiyal tutulum, nörolojik komplikasyonları sebebiyle klinik öneme sahiptir. Hastalarda boyun ağrısı, spinal kord basısına bağlı myelopati bulguları ve hatta beyin sapı basısı sebebiyle ani ölüm görülebilmektedir (27).

Eklem tutulumun yanı sıra, tenosinovit, bursit de görülebilmektedir (28).

2.1.3.2. Eklem Dışı Tutulum

Hastalarda yorgunluk, ateş ve kilo kaybı gibi konstitüsyonel semptomlar görülmektedir. Subkütan nodül, sert, hareketsiz ve ağrısız nodüllerdir ve sıklıkla travmaya maruz kalan bölgelerde görülmektedir. Bununla beraber akciğer, plevra,

perikard ve peritonda saptanabilir. RA hastalarının %30-40 'ında görülmektedir ancak muhtemelen erken tanı ve agresif tedavi ile prevalansı azalmaktadır (26).

Bu hastalarda hem obstrüktif hem de restriktif akciğer hastalıkları sıktır (29). Plevrit, RA'nın en sık pulmoner tutulum şeklidir. Göğüs ağrısı ve dispne ile prezente olabilir. Eşlik eden plevral efüzyon eksudatiftir. İnterstisyel akciğer hastalığında da kuru öksürük ve ilerleyici dispne görülmektedir. Yüksek hastalık aktivitesi ile ilişkili olsa da RA hastalarının %3,5'inde eklem semptomlarından önce görülmektedir. RA hastalarında interstisyel akciğer hastalığı prevalansı %12 'yi bulmaktadır (15).

Romatoid artriti olan hastalarda kardiyovasküler komplikasyonlar genel popülasyona göre daha sık görülmektedir, bu durumda proinflamatuvar sitokinlerin katkısı bulunmaktadır (30). Kardiyak tutulumda en sık etkilenen yer perikarddır (31). Kardiyomyopati, koroner arter hastalığı, diyastolik disfonksiyon diğer kardiyak etkilenim şekilleridir.

Romatoid vaskülit, romatoid faktör ya da anti-CCP antikoru pozitif olan, komplemanları düşük uzun süredir RA tanılı hastalarda görülmektedir. İnsidansının <%1 olduğu bilinmektedir (15). Cilt bulguları peteşiden gangrene kadar geniş spektrumda olabilir.

Sekonder Sjögren Sendromu, RA hastalarının %10'unu etkilemektedir (14).

Normokromik, normositik anemi RA hastalarında en sık görülen hematolojik bozukluktur ve aneminin derinliği inflamasyon derecesiyle doğru orantılıdır. RA hastalarında lenfoma gelişme riski, normal popülasyona göre 2-4 kat artmıştır (14, 15, 31).

2.1.4. Tanı

Romatoid artrit tanısı, öykü, fizik muayene, laboratuvar ve radyolojik inceleme ile konulmaktadır. Hastaların özellikle küçük ve orta eklemlerinde hassasiyet, şişlik, ısı artışı, 1 saatten fazla sürebilen sabah tutukluğunun olması RA tanısı için klinik şüphe uyandırıcıdır.

2010 yılında ACR/EULAR (*American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism*) tarafından yayınlanan RA Sınıflandırma Kriterleri'nin tanı amaçlı kullanılmaması, araştırma yapılırken tanı konusunda homojenite sağlanması amacıyla kullanılması önerilmiştir (32).

Romatoid artrit hastalarında ESH (eritrosit sedimentasyon hızı) ve CRP (C-reaktif protein) yüksekliği, anemi ve reaktif trombositoz görülmektedir.

Romatoid faktör, IgG'nin Fc parçasına karşı oluşmuş bir otoantikör olup, RA hastalarının %70-80'inde saptanmaktadır. Ağır hastalık, eklem dışı tutulum, artmış mortalite ile ilişkili olup, hastalık aktivitesini yansıtmaz. Ancak hem sağlıklı bireylerde bulunabilmesi hem de başka otoimmün veya infeksiyöz hastalıklarda da saptanabilmesiyle duyarlılık ve özgüllük açısından tek başına tanıda yetersizdir

Anti-CCP, sitriline edilmiş proteinlere karşı oluşmuş bir otoantikördür. Hem tanıda hem de prognoz tayininde yeri vardır. Hastaların %33-40 'ında RF veya anti-CCP saptanamamakta ve bu hastalara seronegatif romatoid artrit tanısı konulmaktadır.

RA hastalarında yumuşak doku şişliği, periartiküler osteoporoz, eklem aralığında daralma, marjinal erozyon, eklem subluksasyonu gibi radyografik bulgular tanı koymada yardımcıdır.

Konvansiyonel radyografi, ucuz ve kolay ulaşılabilir olmasıyla kullanılan ilk basamak görüntüleme yöntemidir. Ancak, yumuşak doku değişikliklerini ve sinoviti değerlendirmedeki yetersizliğiyle erken evre hastalığı tespit etmekten uzaktır.

Uygulanmasının kolay olması ve hem yumuşak doku hem kemik erozyonu hem de eklem aralığı ve sinoviyal sıvı hakkında bilgi vermesiyle ultrasonografi, romatoloji pratiğinde önemli bir yer edinmektedir.

RA tanısında en duyarlı olan görüntüleme yöntemi ise manyetik rezonans görüntüleme (MRG) 'dir (28, 33). Kemik, yumuşak doku, sinoviyal zar, sinoviyal sıvı, kıkırdak hakkında erken dönemde ayrıntılı bilgiler sağlamaktadır. Ancak yüksek maliyetli ve olması ve her merkezde olmaması dezavantajıdır.

Bilgisayarlı tomografi (BT), kemik yapılar hakkında ayrıntılı bilgi vermesine rağmen, yumuşak doku değerlendirmesi yetersizdir. Romatoid artrit hastalarının tanı ve takip süreçlerinde rutin olarak yeri yoktur (13, 31) .

2.1.5. Hastalık Aktivasyonu Değerlendirme

Hastalık aktivasyonu, aktif inflamasyonu olan eklem sayısı, ESH ve CRP yüksekliği, radyolojik yöntemlerle veya sağlık değerlendirme anketi gibi çeşitli

anketlerle değerlendirilebilir. Artan medikal tedavi seçenekleriyle beraber, hastaların % 75-80'i düşük hastalık aktivitesiyle ya da remisyonda izlenmektedir (28).

Amerikan Romatoloji Cemiyeti (ACR) RA hastalık aktivasyonu değerlendirilmesi için 5 skora sistemi önermektedir (34) :

1. Modifiye DAS (*disease activity score*) 28 Skoru (ESH veya CRP ile) (35, 36): Bilateral omuz, dirsek, el bileği, metakarpofalangeal eklemler, proksimal interphalangeal eklemler, diz eklemlerinin (toplam 28 eklem) şiş ve hassasiyetlerinin değerlendirilmesi, CRP veya ESH değeri, sağlık durumunun görsel analog ölçek ile değerlendirilmesi
 2. Klinik Hastalık Aktivitesi Değerlendirme İndeksi (CDAI) (37) : Bilateral omuz, dirsek, el bileği, metakarpofalangeal eklemler, proksimal interphalangeal eklemler, diz eklemlerinin (toplam 28 eklem) şişlik ve hassasiyetlerinin değerlendirilmesi, sağlık durumunun görsel analog ölçek ile hem hastanın hem de değerlendirme yapanın değerlendirmesi
- DAS28 skorundan değerlendirme yapan kişinin hastayı görsel analog ölçekle değerlendirmesi ve herhangi bir laboratuvar sonucu gerektirmemesi ile ayrılır.
3. Basitleştirilmiş Hastalık Aktivite İndeksi (SDAI) (38) : 28 eklem üzerinden şişlik ve hassasiyet değerlendirilmesi, sağlık durumunun görsel analog ölçek ile hem hastanın hem de değerlendirme yapanın değerlendirmesi ve CRP değeri
 4. Hasta İndeks Verilerinin Rutin Değerlendirilmesi 3 (RAPID3) (39): Hasta tarafından fiziksel kapasitesinin, ağrısının, genel sağlık durumunun değerlendirilmesi temeline dayanmaktadır.
 5. Hasta Aktivite Ölçeği-II (40) : Ağrı ve hasta genel değerlendirmesi için Sağlık Değerlendirme Anketi-II (HAQ-II) ve görsel analog ölçeğini birleştiren bir hastalık aktivitesi durum indeksidir.

2.1.6. Tedavi

2.1.6.1. Non-Steroidal Anti-inflamatuar İlaçlar ve Glukokortikoidler

Non-steroidal anti-inflamatuar ilaçlar (NSAİİ), anti-inflamatuar ve analjezik özellikleri sebebiyle RA hastalarında semptomatik rahatlama amacıyla kullanılmaktadır. Hastalık modifiye edici değildir. Hastalığın progresyonunu klinik veya radyolojik olarak yavaşlatmaması, uzun süreli kullanımda ciddi yan etkileri ve hastalık modifiye edici ilaçların kullanımının yaygınlaşmasıyla hastalarda semptom kontrolünün daha iyi olması sebebiyle günümüzde daha az tercih edilmektedir (30, 41).

Glukokortikoidler ise etkilerinin çabuk başlaması, hem klinik hem de radyolojik iyileşme sağlaması sebebiyle daha eski dönemlerde RA hastalarında neredeyse yaşam boyu kullanılması gerektiği düşünülmekteydi (42). Ancak günümüzde hastalık modifiye edici ilaç başlangıcında köprü tedavisi olarak kısa süreli kullanılmaktadır. Yan etkileri sebebiyle semptom kontrolü için başlandıktan sonra kısa sürede doz azaltma şemasına geçilmekte ve en kısa sürede kesilmektedir. Eğer semptom kontrolü sağlanamamış ise hastalık modifiye edici ilacın gözden geçirilmesi, dozunun artırılması veya ilacın değiştirilmesi gerekmektedir (42).

2.1.6.2. Sentetik DMARD (*disease modifying antirheumatic drug*)

DMARD, hastalık modifiye edici anti romatizmal ilaçlar, RA tedavisinde kullanılan, hastalığın ilerleyerek eklem disfonksiyonunu önleyen ilaç grubudur. DMARD tedavisi RA tedavisinin temelidir. NSAİİ veya glukokortikoidler yalnızca DMARD tedavisinin yanında, hızlı semptom kontrolü sağlanması için kullanılması önerilmektedir (43).

2.1.6.2.1. Konvansiyonel DMARD

Metotreksat başta olmak üzere, leflunomid, sulfasalazine ve hidroksiklorokin konvansiyonel sentetik DMARD grubu ilaçlardır. Metotreksat tek başına veya diğer konvansiyonel DMARD'larla kullanılmaktadır. Standart olarak 10 mg/ hafta dozu ile başlanır ve 4-8 haftada 25 mg/hafta 'ya çıkarılır. Metotreksat ile beraber hastalara folat da reçete edilmelidir.

2.1.6.2.2. Hedefe Yönelik Sentetik DMARD

Bu grupta ilk onaylanan ilaç tofasitinibdir. Primer olarak JAK (janus kinaz) 1 ve JAK3, daha az olarak ise JAK2'yi inhibe eder. Etkisini RA patogenezinde rol alan sitokin yolları üzerinden gösterir. Diğer DMARD'lardan fayda görmemiş veya tolere edememiş hastalarında günde 2 kez 5'er mg şeklinde kullanılır (44). Diğer ilaç ise JAK1/2 inhibitörü olan barisitinibdir. Henüz Türkiye'de kullanıma girmemiştir.

2.1.6.3. Biyolojik DMARD

Biyolojik DMARD grubu ilaçlar, 4 yol üzerinden etki gösterirler (26):

1. TNF inhibisyonu:

- Etanersept
- Adalimumab
- Sertolizumab
- Golimumab
- İnfliksımab

2. T hücre kostimülasyon inhibisyonu:

- Abatasept

3. B hücre tükenmesi:

- Rituksımab

4. IL-6 reseptör inhibisyonu

- Tosilizumab
- Sarilumab

2.2. Spondiloartritler Genel Bilgiler

Spondiloartritler (SpA); benzer patofizyolojik, klinik, genetik, radyolojik özellikleri olan kronik inflamatuvar artrit grubunun ortak adıdır. Belirgin olarak tutulan eklem grubuna göre, aksiyal ve periferik olarak 2 gruba ayrılrsa da psöriatik artrit sınıflandırmaya uymadığından ayrı olarak sınıflandırılabilir. Aksiyal SpA, ankilozan spondilit (AS) ve non-radyografik AS'yi ifade etmektedir. Sakroiliyak eklem ve omurganın inflamatuvar artritisi ön plandadır. Periferik SpA grubu ise enteropatik artrit ve reaktif artrit oluşmaktadır. Özellikle alt ekstremitleri tutan

oligoartiküler periferik artrit, entezit, tendon tutulumu ile karakterizedir. Her bir grup kendine özgü klinik özelliklere sahiptir.

2.2.1. Epidemiyoloji

Spondiloartrit grubunun dünya çapında prevalansı %0,1-1,9'dur (41). Yapılan metaanalizlerde HLA B27, cinsiyet, yaş ve coğrafi bölgenin SpA insidans ve prevalansını etkilediği görülmüştür (45). SpA alt gruplarına bakıldığında ilk sırada AS olduğu görülmektedir (46). AS prevalansı Avrupa'da 238/100000 iken Asya'da 167/100000'dir (42). Türkiye'den yapılan prevalans çalışmasında AS prevalansı % 0,49, SpA prevalansı % 1,9 bulunmuştur (47). ABD'de yapılan çalışmada AS insidansı 7,3/100000, Yunanistan'da 1,5/100000, Japonya'da ise 0,5/100000 olarak bildirilmiştir (48-50). AS'de kadın: erkek oranı 1:2-3 iken, nonradyografik SpA'da bu oran tersine dönmüştür (41, 51).

PsA prevalansı 133/100000 iken yıllık insidansı 83/100000 olarak bildirilmiştir (52). AS gibi PsA da Avrupa'da hem Asya hem de Güney Amerika'ya göre daha yaygındır (51). Reaktif artrit ve enteropatik artrit çok daha nadir görülmektedir (53). Enteropatik artrit prevalansı Avrupa'da % 0,08 olarak tahmin edilmektedir (51). Reaktif artrit kendini sınırlaması nedeniyle hastaların her zaman kliniğe başvurmamaları, hastalığın insidans ve prevalansının olduğundan daha az saptanmasına sebep olmaktadır. Çek Cumhuriyeti'nde yapılan epidemiyoloji çalışmasında ReA insidansı 9,3/100000, prevalansı ise % 0,09 olarak bildirilmiştir (54).

2.2.2. Etyopatogenez

Romatoid artrit farklı olarak spondiloartritlerde tutulan eklemde erozyonun yanı sıra yeni kemik oluşumu, ankiloz ve entezit de saptanmaktadır. Sakroilit, aksiyal SpA'da erken bir bulgudur. Sinovit, pannus, kemik iliği ödemi ile karakterizedir. Bu süreçte makrofajlar, T hücreleri, plazma hücreleri ve osteoklastlar rol oynamaktadır. Eğer süreç devam ederse aşınmış eklem kenarları, fibrokartilaj rejenerasyonu ve ardından ossifikasyon ile yer değiştirilir (2).

Spondiloartritlerin gelişiminde başlıca 3 tetikleyici rol oynamaktadır (55). Bunlar genetik faktörler, enfeksiyonlar ve barsak mikrobiyotasıdır.

AS'de tek yumurta ikizlerinde konkordans oranı % 50-75 iken, çift yumurta ikizlerinde bu oran %15'e kadar gerilemektedir (56).

Aksiyal SpA'da genetik yatkınlık MHC sınıf I gen grubuna ait HLA B27, MHC dışı genler ve MHC sınıfı-HLAB27 dışı genler ile ilişkilidir (42, 56) Toplumda HLA B27 pozitifliği % 8 iken, AS tanılı hastalarda bu oran %90'a çıkmaktadır (55). HLA B27 allelinin bulunduğu AS gelişme riski % 20-25 iken, birinci derece akrabalarda AS tanılı birey olması riski %40'a çıkarmaktadır (30). HLA B27 allelinin patogeneizde nasıl rol aldığını açıklamak için 3 hipotez öne sürülmüştür (41, 56). 1.hipotez 'Artritojenik Peptid Hipotezi' olarak adlandırılmaktadır. Bu hipotez, HLA B27 bağlamında sunulup, diğer MHC moleküllerinde sunulmayan spesifik bir peptid olduğunu ve bu peptidin otoreaktif T hücrelere sunulduğunu öne sürmektedir. Bu hipotez otoimmunitiyi temel almaktadır. Diğer 2 hipotez antijen sunumundan bağımsız olup otoinflamasyonu temel alır. Bunlardan birincisi, HLAB27'nin hücre yüzeyinde ağır zincir homodimerleri oluşturabileceğini ve böylelikle bu hücrelerin doğal öldürücü hücreler tarafından direk hedef alınabileceğini iddia eder. İkinci hipotez ise, yanlış katlanmış HLAB27 proteini, endoplazmik retikulumda birikir ve bu durum katlanmamış protein yanıtının indüksiyonuna ve ardından bir proinflamatuvar yanıt programının aktivasyonuna yol açar.

PsA'nın MHC sınıf I genlerinden HLA B08, B27, B38, B39 ile ilişkili olduğu bilinmektedir (57).

MHC sınıfı olan diğer aday genler ise MEFV geni (Ailevi Akdeniz Ateşi ilişkili gen), STAT3 (*signal transducer and activator of transcription 3*) genidir (55, 56).

MHC dışı genlere bakıldığında SpA ile ilişkisi tanımlanmış olanlar ERAP1 (endoplazmik retikulum aminopeptidaz 1), IL23R (interlökin 23 reseptör) ve kromozom 2p15 ve 21q22 bölgesindeki genlerdir. IL23R geni aynı zamanda SpA ile ilişkili olan Crohn hastalığı veya psöriazis için de yatkınlık oluşturmaktadır (58). GWAS ile beraber TNF ve fonksiyon gösterdiği yollarla ilişkili birçok gen tanımlanmıştır (59).

Enfeksiyonunun, spondiloartritlerin tetikleyicisi olabileceğinin en iyi örneği reaktif artritir. Reaktif artritte sinoviyal sıvı sterildir. Etken patojenler gastrointestinal, genitoüriner veya respiratuvar sistem patojenleri olabilir (60).

İntestinal mikrobiyotanın immun sistem ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar son yıllarda artmaktadır (61-63). Spondiloartrit hastalarının %60'ında subklinik barsak inflamasyonu görülmektedir, bu hastaların yalnızca %6,5 'inde inflamatuvar barsak hastalığı (İBH) gelişmektedir (63). Diğer yandan İBH tanılı hastaların %30'u spondiloartrit kriterlerini karşılarken, %11-52'sinde asemptomatik sakroiliit saptanmıştır (42).

İnflamasyon ile endokondral kemik oluşumu sürecine bakıldığında tetikleyici faktörlerle inflamasyonun başlatıldığı görülmektedir. Erken dönemde TNF (tümör nekrozis faktör) aracılığıyla doku harabiyeti gerçekleşirken, sürecin ilerlemesiyle TNF'nin Wnt sinyal yolağını üzerindeki inhisiyon etkisi azalır ve yeni kemik oluşumu gerçekleşir. Tetikleyici faktör diğer taraftan stromal aktivasyonu sağlayarak, kemik morfogenetik protein salınımı ile kemik oluşumuna katkıda bulunur (56, 64).

2.2.3. Klinik Bulgular

2.2.3.1. Aksiyal SpA

Aksiyal SpA grubu başlıca AS ve nonradyografik SpA'dan oluşmaktadır. Aksiyal tutulum ön plandadır.

Klinik bulgular 10'lu yaşların sonunda-20'li yaşların başında görülmeye başlamaktadır. Ortalama yaş 24'tür (42). HLAB27 pozitifliği olan hastalarda semptomlar daha erken yaşlarda görülmektedir (55). Aksiyal SpA'da sakroiliyak eklem tutulumu sebebiyle görülen bel ağrısı en erken semptomdur. Bel ağrısı inflamatuvar karakterdedir (65). Mekanik bel ağrısından farklı olarak sinsi başlangıçlıdır, geceleri daha kötüdür ve aktiviteyle rahatlamaktadır. Genelde 40 yaş altında başlar.

Bel ağrısının yanı sıra servikal ve torakal seviyede ağrı ve tutukluk ile göğüs ön duvarında ağrı ve hassasiyet de görülebilmektedir. İlerleyen sindesmotit sebebiyle faset eklemlerde füzyon ve sonuçta boyun hareketlerinde kısıtlılık gelişmektedir. Kostovertebral ile kostotransvers eklemlerin tutulmasıyla göğüs ekspansiyonunda kısıtlılık olmakta ve göğüs ağrısı ve dispne meydana gelmektedir. Spontan atlanto-aksiyal, vertikal subluksasyon çok sık olmamakla beraber görülmektedir.

AS tanılı hastaların 1/3'ünde kalça veya omuz kuşağında tutulum saptanır (60). Kalça eklem tutulumunda ağrı pelvik bölgede, daha az sıklıkta diz veya uylukta hissedilmektedir. Kalça eklemi tutulumu genelde bilateraldir ve kötü prognoz ile ilişkilidir. Kalça eklemde tutulum olmasa dahi, kontraktür gelişmekte ve dik duruş için dizler bükülmektedir. Omuz tutulumu, kalça tutulumuna göre klinik olarak daha hafiftir. Hareket açıklıklarında kısmi kısıtlılık görülür.

Periferik eklem tutulumu, asimetrik, oligoartiküler ve özellikle alt ekstremitelerde görülür, fakat kalça ve omuz eklemi dışında sık değildir.

Entezit, tendon ve ligamanların kemiğe tutunma yerlerinde görülen inflamasyondur. Travmaya maruz kalan bölgelerde daha sık görülmektedir. AS'de en sık aşil tendonu ve plantar fasyanın kalkenusa bağlandığı noktada görülmektedir (41).

Eklem dışında SpA'da; göz, gastrointestinal, kardiyak, pulmoner, renal ve cilt tutulumu da görülebilir.

2.2.3.2. Periferik SpA

Periferik SpA'da eklem tutulumu, AS'nin aksine aksiyal değil periferik eklemlerde belirgindir. Bu grupta enteropatik artrit ve reaktif artrit bulunmaktadır. Klinik özellikler aksiyal SpA ile büyük oranda örtüşmektedir.

Enteropatik artrit, klinik olarak önplanda inflamatuvar barsak hastalığı bulunmaktadır. İBH tanılı hastaların %30'unda SpA benzeri eklem tutulumu görülmektedir (60). Reaktif artrit, gastrointestinal, genitoüriner veya solunum sistemi enfeksiyonundan 1-4 hafta sonra görülen akut, asimetrik bir oligoartrit tablosudur. Eklem sıvısı sterilidir.

2.2.3.3. Psöriatik Artrit

Psöriatik artrit el ve ayaklarda distal interphalangeal eklemlerde artrit ön plandadır. Psöriatik lezyonlar ve tırnaklarda pitting yağlı noktalar, onikoliz gibi değişiklikler görülmektedir.

Daktilit, diğer adıyla sosis parmak, periferik SpA grubuna özellikle de PsA'ya özgü bir bulgudur. Sinovitten farklı olarak eklem komşuluğundaki diğer yumuşak dokularda (tendon, ligaman vb.) da inflamasyon vardır ve parmak bir bütün

olarak şiş görülür. Destruktif eklem hasarı görülebilmektedir ve buna artrit mutilans adı verilir.

2.2.4. Tanı

Spondiloartrit tanısı, hastanın öyküsü, fizik muayene bulguları, laboratuvar ve radyoloji incelemelerin senteziyle konulmaktadır.

1984 yılında yayınlanan AS için Modifiye New York Kriterleri'nden sonra çeşitli kriterler oluşturulmuştur. 2006'da PsA tanı kriteri CASPAR (*Classification Criteria for Psoriatic Arthritis*), 2009 yılında aksiyal SpA için, 2011 yılında da periferik SpA için ASAS sınıflandırma kriterleri yayınlanmıştır (66-68). Tanı kriterleri ön planda klinik çalışmalarda hasta seçiminde homojenite sağlaması için oluşturulmuştur. Tanısı net konulmayan hastalarda fikir verebilir ancak tanı konulması için rutin kullanımı önerilmemektedir.

Hastanın inflamatuvar bel ağrısı, entezit, artrit ve daktilit öyküsü sorgulanmalı ve fizik muayenede bunlara dikkat edilmelidir. İnflamatuvar bel ağrısı; sinsi başlangıçlı, 40 yaşından önce başlayan, egzersizle rahatlayan ancak dinlenmekle azalmayan ve gece uyandıran kronik ağrısıdır (67). Periferik SpA'da özellikle alt ekstremitte eklemlerini tutan oligoartiküler artrit ön plandadır. Entezit veya daktilit de saptanmaktadır. Eklem dışı tutulum açısından psöriatik cilt lezyonları, üveit ve inflamatuvar barsak hastalığını düşündürecek gastrointestinal sistem sorgulaması yapılmalı, gerekirse ilgili bölümlerin değerlendirilmesi istenmelidir.

Fizik muayenede hastanın tüm periferik eklemleri hassasiyet, ağrı, ısı artışı gibi artrit bulguları açısından değerlendirilmelidir. Sakroiliyak eklem hassasiyetine bakılmalı, kalça eklemine hareket açıklığı değerlendirilmelidir. Entezit açısından ligamanların ve tendonların insersiyon noktaları palpe edilmelidir. Spinal hareket kabiliyeti modifiye Schober testi, tragus-duvar/ oksiput-duvar mesafesi, intermalleolar mesafe ölçümleri ile değerlendirilebilir. Kas-iskelet sistemi dışındaki sistemler de gözden geçirilmelidir. Ayrıntılı cilt muayenesiyle psöriazis veya cinsel yolla bulaşan enfeksiyon lezyonları tespit edilebilir.

Laboratuvar testleri SpA'da tek başına tanı koydurucu değil, tanıyı destekleyici unsurlardır. Hastalarda CRP, ESH, HLA-B27 bakılmalıdır. Tedavi

planlanan hastalarda tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, HIV ve viral hepatit serolojisi ile quantiferon görülmelidir.

Spondiloartrit araştırılan hastalarda ilk istenen görüntüleme, konvansiyonel radyografidir. Radyografik tetkiklerle sakroiliak eklem, vertebralar ve periferik eklemler değerlendirilebilir. Ancak X-ray görüntüleme hastalığı erken evrelerinde normal olduğundan tanı konulmasında gecikme olmaktadır. Radyografik tetkiklerle kronik inflamasyon sonucu yapısal değişiklikler saptanabilmektedir. Sakroiliyak eklemlerde skleroz, eklem aralığında genişleme, ankiloz tespit edilebilir. Vertebralarda erozyon, skleroz, kareleşme, sindesmofit, köprüleşme saptanabilir. PsA'da el-ayak küçük eklemlerinde kalem-hokka deformitesi (*pencil-in-cup*) görülebilir.

Konvansiyonel radyografinin normal olması ancak klinik şüphenin devam etmesi halinde sakroiliyak eklem MRG ile değerlendirilir. MRG ile vertebranın değerlendirilmesi de yapılmaktadır. Eklem dışında spondilodiskit gibi diğer yapıların inflamasyonu da erken dönemde saptanabilir. MRG, akut inflamasyonları da saptamasıyla konvansiyonel radyografiden üstündür.

Bilgisayarlı tomografi her ne kadar kronik yapısal değişiklikleri saptamada konvansiyonel radyografiden daha sensitif ve spesifik olsa da yüksek radyasyon maruziyetine sebep olması ve akut inflamasyonu saptayamaması sebebiyle SpA'da tercih edilen bir görüntüleme yöntemi değildir (56).

2.2.5. Hastalık Aktivasyonu Değerlendirme

Aksiyal SpA için hastalık aktivasyonu değerlendirmek için yaygın olarak 2 skorlama sistemi kullanılmaktadır. Birincisi BASDAI (*Bath ankylosing spondylitis disease activity index*), diğeri ise ASDAS (*Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*)'dır (69, 70). BASDAI; bel ağrısı, yorgunluk, periferik eklem ağrı/şişlik, hassasiyeti, sabah tutukluğu süresi ve şiddeti olmak üzere 6 parametre ile değerlendirilir. Her bir parametre vizüel analog skala (0-10 cm) veya numerik skala (0-10) ile puanlandıktan sonra BASDAI, ilk 4 parametre ile 5. ve 6. parametrelerin ortalaması toplanıp 5'e bölünerek hesaplanır. Toplam skor 0 (inaktif hastalık) ile 10 (maksimum aktif hastalık) arasındadır. Klinik çalışmalarda hastalık aktivitesini belirlemek ve AS hastalarında TNF inhibitörlerine cevabı değerlendirmek için kullanılmaktadır (71).

ASDAS, toplam 5 kriterden oluşur. BASDAI'nin bel ağrısı, periferik eklem ağrı/şişlik ve sabah tutukluğu şiddeti kriterleri ASDAS'da da mevcuttur. Farklı olarak hasta global değerlendirme ile ESH veya CRP de kriterler arasındadır.

PsA' da hastalık aktivasyonu değerlendirme 2 şekilde yapılabilir. Birincisi, psöriatik artritin bileşenlerine tek tek skorlanmasıdır. Artrit, entezit, daktilit, periferik eklem tutulumu, cilt komponentleri ayrı ayrı skorlanabilir (72). Diğeri ise kompozit değerlendirmedir. Kompozit değerlendirme indekslerine örnek olarak DAPSA (*Disease Activity in Psoriatic Arthritis*) ve CPDAI (*Composite Psoriatic Disease Activity Index*) verilebilir (73, 74). Daha çok klinik çalışmalarda hastalık aktivasyonu belirlemek için kullanılan bu skorlama sistemlerinin, klinik pratikte hasta takibi ve tedaviye yanıt değerlendirmesi amacıyla kullanılabilmesi için skorların daha pratik ve kolay değerlendirilebilir olması gerekmektedir (75).

2.2.6. Tedavi

SpA'nın tüm alt tipleri için aktif ve pasif fizyoterapi standard basamaktır (76). Aksiyal SpA'da birinci basamak tedavi NSAİİ'lerdir. NSAİİ'lerin semptom kontrolü yanısıra kısmen hastalık modifiye edici özelliği de bulunmaktadır (41). Aksiyal tutulumda NSAİİ tedavisine yanıtızlık durumunda TNF inhibitörleri önerilmektedir (76). Eğer hastada periferik eklem tutulumu veya ekstraartiküler tutulum bulguları daha ön planda ise konvansiyonel DMARD kullanılabilir. Aksiyal SpA'da kullanılan sentetik DMARD'lar metotreksat ve sulfasalazindir (76, 77). TNF inhibitörlerine yanıtızlık durumunda IL 17 inhibitörleri (sekukinumab, iksekizumab) gibi biyolojik ajanlar kullanılmaktadır.

Periferik SpA tedavisinde semptom kontrolü için NSAİİ ve glukokortikoidler önerilmekte olup TNF inhibitörleri veya diğeri biyolojik ajanlar için klinik çalışmaları henüz yetersizdir (78).

Psöriatik artrit tedavisinde medikal tedavi seçenekleri aksiyal ve periferik SpA'ya göre daha geniştir. Semptomatik tedaviler, konvansiyonel DMARD'lar ve biyolojik ajanlar olmak üzere kabaca 3 gruba ayrılır. NSAİİ'lerin 3 aydan uzun süre tek başına verilmemesi, oral glukokortikoidlerin ise yan etkileri sebebiyle kısa süre ve düşük doz verilmesi vurgulanmıştır (79). 2018'de yayınlanan ACR/NPF (*American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation*) rehberine göre

ilk kez tedavi başlanacak PsA hastalarında TNF inhibitörleri veya oral küçük moleküller ilk basamak tedavi olabilir (80). EULAR (*The European Alliance of Associations for Rheumatology*) (81) ve GRAPPA (*The Group for Research and Assessment of Psoriasis and PsA*) (82) PsA tedavi rehberlerine bakıldığında, özellikle periferik eklem tutulumu ön planda olduğunda kullanılan konvansiyonel DMARD'ların (özellikle metotreksat) başarısız olması halinde TNF inhibitörleri önerilmektedir. TNF inhibitörlerinin kullanılmadığı veya tedavide başarısız olduğu durumlarda ise IL17 inhibitörleri önerilmektedir. IL 12/23 inhibitörleri daha sonra gelmektedir. CTLA4-Ig olan abatacept ile JAK inhibitörü olan tofasitinib TNF inhibitörleri sonrasında gelmektedir (80, 83).

2.3. İnflamatuar Artritlerde Servikal Vertebra Tutulumu

2.3.1. Servikal Vertebra Anatomisi

Servikal omurga, oksiputu toraksa bağlayan 7 vertebradan oluşmaktadır. Vertebralar arasındaki eklem yapısı, intervertebral disk ve bilateral intervertebral faset eklemden oluşmaktadır. Kraniovertebral bileşke, sinoviyal eklem olan atlanto-aksiyal ve atlanto-oksipital eklemden oluşmaktadır. 1. ve 2. servikal vertebralar diğer vertebralardan farklı özelliklere sahiptir. C1 vertebra (atlas), bilateral yan kitle ile birbirine bağlanan ön ve arka arklardan oluşur. Bilateral yan kitlelelerin üzerinde bulunan fovea artikularis superiorlara oksipital kondiller yerleşirken; fovea artikularis inferior, C2 vertebra (aksis) ile eklem yapmaktadır. Oksiput, atlas ve aksis arasında disk yoktur. Aksisin atlas ile diğer eklem yapma noktası odontoid çıkıntısıdır. Atlasın ön arkusu ile eklem yapar ve bu eklem stabilizasyonu transvers ligaman tarafından sağlanır. Kranioservikal bileşkedeki benzersiz eklem yapıları, baş ve boyunun hareketlerini sağlamaktadır. Hareket kabiliyeti yüksek olan bu bölgede bulunan sinoviyal eklemler romatizmal hastalıklarda etkilenmektedir (84).

2.3.2. İnflamatuar Artritlerde Servikal Omurga Tutulma Şekilleri

İnflamatuar artritlerde servikal vertebrada en sık etkilenen alan kranioservikal bileşkedir (85). Tutulum başlıca 3 şekilde görülmektedir. Birincisi ve

en sık görülen şekli atlanto-aksiyal sublüksasyon (AAS), ikincisi vertikal sublüksasyon ve üçüncüsü subaksiyal sublüksasyondur (SAS).

AAS'nin anterior, lateral, posterior ve rotasyonel alt tipleri mevcuttur. Anterior AAS (aAAS)'de atlas öne doğru yer değiştirmektedir. aAAS, odontoid çıkıntının ön yüzü ile, atlasın ön halkasının posterioru arasındaki mesafenin (AAA: atlanto-aksiyal aralık) $>3\text{mm}$ olmasıdır (86). Bu mesafenin artması, spinal kord kompresyon riskini doğurmaktadır (12). Posterior sublüksasyon, densin pannusla destrüksiyonu sonrası, sıklıkla densin kırılması ve C1'in posteriora kayması sonucu oluşur (87, 88). Posterior AAS, C1 ön arkının arka yüzünün C2 vertebral gövdenin ön yüzünün arkasında olması olarak tanımlanabilir (89). Lateral sublüksasyon ise atlanto-aksiyal eklemin tek taraflı tutulması olup C1'in lateral kitlesinin C 2'ye göre laterale 2 mm'den fazla yer değiştirmesidir (88). Rotasyonel AAS ise transvers ligamanın tek taraflı harabiyeti sonucu atlanto-aksiyal eklemden dislokasyon gelişimini tanımlar (88). Posterior ve rotasyonel sublüksasyonlar daha nadir görülmektedir.

Odontoid çıkıntının sert damaktan opisthion uzanan Chamberlain çizgisini 3 mm'den fazla geçmesi vertical sublüksasyon (VS) olarak tanımlanır ve beyin sapı basısı riski artmıştır (84, 85). Vertikal sublüksasyon, odontoid çıkıntının foramen magnuma migrasyonu sonucu beyin sapı basısına ve dolayısıyla solunum veya kardiyak arrest nedeniyle ani ölüme sebep olabilmektedir (12, 90).

Subaksiyal sublüksasyon, C3-C7 vertebraları etkilemektedir. Birden fazla seviyede görülebilmekte ve bu durum "merdiven deformitesi" olarak adlandırılmaktadır (3, 12). SAS, bir vertebranın bitişiğindeki diğer vertebradan 2 mm ve üzerinde kayması ile tanımlanır (91).

Atlanto-oksipital sublüksasyon, foramen magnumun ön kısmının atlas üzerinde geriye yer değiştirmesidir ve AS'de çok nadir olarak bildirilmiştir (92).

Odontoid proses erozyonu, faset eklem darlığı/ füzyonu, sindesmofitler, ligaman ossifikasyonları inflamatuvar artritlerde görülen servikal omurga patolojileridir.

İnflamatuvar artrit alt tiplerine göre kraniyoservikal bileşkenin farklı tutulum özelliklerine göre literatür verileri Tablo 2.1'de özetlenmiştir.

Tablo 2.1. İnflamatuar Artrit Alt Tiplerine Göre Servikal Vertebra Tutulum Sıklıkları

| | RA ⁽³⁾ | AS | PsA |
|-----------------------------------|---|---|------------------------------|
| Servikal omurga tutulumu | %45 | %48,6-%54 ^(93, 94) | %35-75 ^(7, 8, 95) |
| Atlanto-aksiyal subluksasyon | Anterior: %27 Lateral: %0,7 Posterior: %0,2 Rotasyonel: %0,1 | %13,8-%14,7 ^(94, 96) Anterior: %10 ⁽⁹⁶⁾ Lateral: %6,5 ⁽⁹⁶⁾ | %18-%23 ^(7, 97) |
| Vertikal Subluksasyon | %11 (%10- %19) | %0,03 ^(96, 98, 99) | %2 ⁽⁷⁾ |
| Odontoid pannus | %60-63 ^(100, 101) | N/A | N/A |
| Odontoid erozyon | %-57-74 ^(100, 101) | N/A | %12-%43 ^(7, 97) |
| Subaksiyal Subluksasyon | %13 (%12-%20) | N/A | %6-%28 ^(7, 97) |
| Faset eklem darlık/füzyon | %9 (102) | %44/ %16,4 ⁽⁹⁶⁾ | N/A |
| Atlantodental eklem darlık/füzyon | N/A | %42,6/ %37,7 ⁽⁹⁶⁾ | N/A |

2.3.2.1 Romatoid Artrit ve Servikal Omurga Tutulumu

Romatoid artrit servikal vertebrayı etkilediği ilk kez 1890 yılında Garrod tarafından yazılmıştır (27). İnflamatuar artritler arasında servikal omurgayı en sık tutan RA'dır (4). Servikal vertebra tutulumlarının %49-65'i atlanto-aksiyal subluksasyon (AAS), %20-38'i vertikal subluksasyon, %10-20 'si subaksiyal subluksasyon şeklindedir (4, 85, 87). AAS'nin en sık görülen formu %70 ile anterior AAS (aAAS)'dir (85). Lateral AAS, RA'da %20 civarında görülmektedir (87). Posterior AAS daha nadir görülmektedir (%7) ve sıklıkla dens fraktürü sebebiyle olmaktadır (3, 87).

2.3.2.1.1. RA'da Servikal Tutulum Epidemiyolojisi

RA hastalarında servikal vertebra tutulumu %25-80 olarak bildirilmiş olup, takipte hastaların %43,6'sında servikal vertebra tutulumu saptanmıştır (84, 103). 2015 yılında yayınlanan bir metaanalizde AAS en sık subluksasyon olarak gösterilmiş olup bunların %27'si aAAS şeklindedir (3). Aynı çalışmada lateral AAS %0,7, posteor ve rotasyonel AAS sırasıyla %0,2 ve %0,1 olarak görülmüştür. Vertikal subluksasyon %11 ve SAS ise %13 olarak kaydedilmiştir.

Erkek cinsiyet, seropozitivite, kortikosteroid kullanım öyküsü, periferik eklem tutulumu servikal vertebra tutulumu ile ilişkilidir (4).

2.3.2.1.2. RA'da Servikal Tutulumunun Histopatolojik Mekanizması

Romatoid artrit, kronik sinovit ve entezite sebep olmaktadır. Romatoid pannus, sinoviyum içinde, fibroblast ve inflamatuvar hücrelerden oluşan granülasyon dokusudur; kollejenaz ve diğer proteolitik enzimleri üreterek kıkırdak, ligaman, tendon ve kemiklerin harabiyetine sebep olur. Transvers ligamanın etkilenmesiyle atlatoaksiyal eklem stabilitesi bozulur ve dislokasyon gerçekleşir. Aynı zamanda odontoid çıkıntıda pannus gelişmesiyle beyin sapı bası bulguları görülebilir.

2.3.2.1.3. RA'da Servikal Tutulumun Klinik Bulguları ve Önemi

RA'da servikal eklem tutulumu pannusun oluşturduğu destrüktif ve kompresif etkiler ile kliniğe yansımaktadır. Pannusun kendisi direk sinir veya arter basısına sebep olabildiği gibi, proteolitik enzimlerle hasarlanan ligaman ve tendonların gevşemesi sonucu kemik yapıların yer değiştirmesiyle bası bulguları ortaya çıkabilir. Bunun sonucunda beyin sapı veya spinal kord basısıyla myelopati, periferik sinir basısıyla radikülopati, arteryel basıyla vertebro baziler yetmezlik bulguları görülür (84). Boyun ağrısı, C2 kök basısı ile kulak ağrısı, denge problemleri, ellerde uyuşukluk, vertigo, dizarti, disfaji, mesane ve barsak problemleri vb. görülebilir. Beyin sapı basısıyla ani ölüm olabilir. Postmortem yapılan bir çalışmada RA hastalarının %10'unda fatal medüller bası görülmüştür (104).

2.3.2.2. Spondiloartritlerde Servikal Omurga Tutulumu

SpA grubunun prototipik hastalığı olan AS, kraniyoservikal eklem bölgesinde herhangi bir eklem yapısı ve ligamanı tutulabilir. Vertebrada kareleşme/spondilit, eklem aralığında daralma/ankiloz, sindesmofit, ligamanların ossifikasyonu, köprüleşme, entezopati, kemik sklerozu, rezorpsiyonu görülebilmektedir (96, 105, 106).

En sık tutulum atlanto-oksipital eklemdir (105). Özellikle hastalık aktivasyonu yüksek olan hastalarda atlanto-oksipital eklemden füzyon görülmektedir

(105). Bazı travmalarda görülebilen atlanto-oksipital eklem dislokasyonu, AS'de vaka raporu olarak bildirilmiştir (92).

Atlanto-aksiyal eklem instabilitesi, sinovit sebebiyle transvers ligamanın gevşemesi/ rüptürü veya nadiren odontoid proseteki pannus sebebiyle olmaktadır (107, 108). Atlanto-aksiyal eklem tutulumu ile AAS veya atlanto-aksiyal ankiloz görülebilir (109). Vertikal AAS ve atlanto-oksipital subluksasyon da görülmektedir (98).

PsA, seronegatif spondiloartritlerde servikal tutulumun en sık görüldüğü gruptur (8, 95). PsA hastalarında diğer vertebraların tutulumu olmaksızın izole servikal spondilit görülebilir (7). PsA'da servikal tutulum AS benzeri ve RA benzeri olmak üzere 2'ye ayrılmıştır (97). Ankilozan sindesmofitler alt servikal vertebralarda daha sık görülürken, RA benzeri eroziv ve destrüktif lezyonlar üst servikal vertebralarda daha sıktır (110). PsA'da pannus nadir görülen bir bulgudur (111).

2.3.2.2.1. SpA'da Servikal Tutulum Epidemiyolojisi

Ankilozan spondilit hastalarıyla yapılan 1 yıllık prospektif bir çalışmada hastaların %54'ünde servikal vertebra tutulumu gelişmiştir (93). Başka bir çalışmada ise AS hastaları servikal radyografi ile değerlendirilmiş ve servikal vertebra tutulum prevalansı %48,6 olarak saptanmıştır (94). AS hastalarında %6,8-21 civarında AAS bildirilmiştir (9, 93, 96). Servikal tutulum kadınlarda daha sıktır (93). Hastaların %8'inde servikal faset eklem ankilozu görülmektedir (112). Yapılan çalışmalarda servikal omurga tutulumu için risk faktörleri hastalık aktivasyonu, periferik artrit, hastalık süresi olarak görülmüştür (96). AS'de servikal vertebra tutulumunun hastalık süresiyle ilişkili olduğu daha yaygın olarak iddia edilse de bazı çalışmalarda erken dönem bulgusu olduğu iddia edilmiştir (113).

PsA hastaların %35-75'inde servikal vertebra tutulumu görülebilmektedir (7, 8, 95). PsA hastalarının %7'si izole servikal spondiliti ile PsA tanısı almaktadır (8). Servikal vertebra tutulumu olan hastaların %26'sında RA benzeri tutulum paterni, %44'ünde AS benzeri tutulum görülmüştür (7). PsA hastalarında servikal tutulum hastalık süresi ve periferik eklem tutulumuyla ilişkilidir (8, 95, 110).

Salvarani ve arkadaşlarının yaptığı PsA hastalarında servikal vertebra tutulumu sıklığını inceleyen bir çalışmada AAS %23 ile en sık tutulum şekli

olmuştur (7). Odontoid erozyon %12, SAS %16 ve BI %2 olarak saptanmıştır. Bir başka çalışmada ise odontoid erozyonu %43 ile en sık tutulum olmuş ve bunu %28 ile SAS ve %18 ile AAS izlemiştir (97).

2.3.2.2.2. SpA'da Servikal Tutulumun Histopatolojik Mekanizması

AS'de temel histopatoloji, inflamasyon ve entezis bölgelerinde eroziv değişiklikler ve iyileşme sürecinde yeni kemik oluşumu ve ankilozdur (96). Eklem aralığında daralma ve buna bağlı kompresif myelopati ve arteriyel enfarkt oluşabilir. Pannus oluşumu ise RA'nın karakteristik patolojisi olmakla beraber vaka raporu şeklinde AS'de odontoid prosteze pannus oluşumu bildirilmiştir (107, 108).

PsA'da HLA-39, HLA-DR4 ve radyokarpal erozyon varlığının ve HLA-DR5'in yokluğunun servikal tutulum ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir (7).

Blau ve Kaufman tarafından PsA'da servikal vertebra tutulumu, tutulum paternine göre RA benzeri ve AS benzeri olmak üzere 2 gruba ayrılmıştır. RA benzeri tutulumu olan grupta, odontoid erozyonu, apofizyal eklem erozyonu, AAS, vertebral plate erozyonu benzeri lezyonlar görülmekteyken, AS benzeri tutulumu olan grupta sindesmofit, apofizyal eklem ankilozu, ligaman kalsifikasyonu daha sık görülmektedir (7, 97). AS benzeri tutulum daha yaygın görülmektedir (7).

2.3.2.2.3. SpA'da Servikal Tutulumun Klinik Bulguları ve Önemi

Servikal vertebra tutulumu olan hastaların bir kısmı asemptomatik olsa da semptomu olanlarda en sık baş/boyun ağrısı, boyun hareketlerinde kısıtlılık ve tutukluk görülmektedir. Baş/boyun ağrısı AAS'nin en erken ve en sık semptomu olup, semptomatik hastaların %70'inde mevcuttur (93). Baş ve boyun hareketleriyle ağrı şiddeti artabilir, pareteziler görülebilmektedir. Progresif myelopati sebebiyle üst ekstremitelerde duyu kaybı, güçsüzlük; alt ekstremitelerde istemsiz kas atımları, ani tonus kaybı, spastisite, mesane ve barsak disfonksiyonu görülebilir (93). Nadir de olsa myelopatinin ilerlemesi kuadripleji, solunum arresti ve ani ölüme sebep olabilir (92, 98).

Vertebral arter basısı baş dönmesi, sersemlik hissi, diplopi, nistagmus, bulanık görme, kulak çınlaması ve hatta inmeye sebep olabilir (98).

Kraniyal sinir basısına bağlı klinik bulgular görülebilmektedir. AS hastasında vertikal subluksasyonun hipoglossal sinir basısına yol açtığı bildirilmiştir (114).

Servikal vertebra fraktürleri hastanede yatan AS hastalarında başlıca mortalite nedenlerindedir (115).

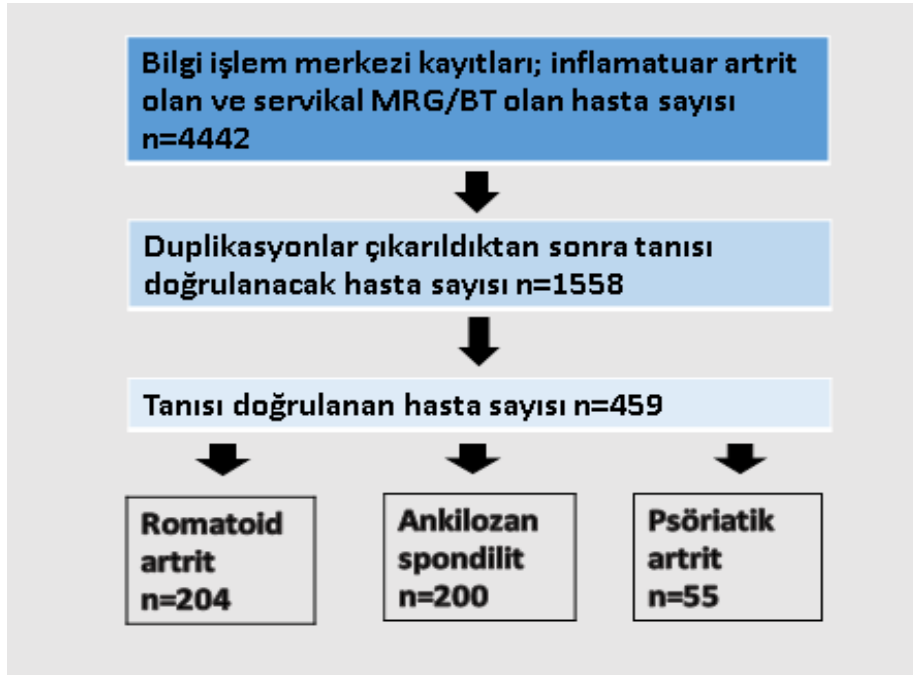
PsA hastalarında yapılan bir çalışmada servikal vertebra tutulumu olan hastaların %58,5' inin semptomatik olduğu görülmüştür (8). Hiçbirinde nörolojik sekel ya da spinal kord basısı saptanmamıştır. PsA'da servikal vertebra tutulumu yaygın olsa da nörolojik komplikasyonlar oldukça nadirdir (7, 111, 116).

3. BİREYLER VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Populasyonu ve Hasta Seçimi

Bu çalışmaya Haziran 2010- Ekim 2020 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı'nda herhangi bir sebeple servikal vertebra BT ve MR görüntülemesi yapılmış olan RA, PsA veya AS tanısı olan hastalar dahil edilmiştir.

Hacettepe Üniversitesi Hastanelerinde hasta verilerin kaydedildiği Nucleus sistemi kullanılmıştır. 2010-2020 yılları arasında servikal BT ve/veya MR görüntüsü kayıtlı ve ICD-10 tanı kodu M05, M06, M07 veya M45 olan hastaların listesi bilgi işlem bölümünden alınmıştır. Toplam 4442 hasta ilk incelemeye alınmıştır. Duplikasyonlar çıkarıldıktan sonra 1558 hasta kalmıştır. Bu hastaların dosyaları, ilaç raporları incelenmiş ve tanı doğrulaması yapılmıştır. Bu doğrulama sonucunda 204 RA, 200 AS ve 55 PsA hastasının tanısı doğrulanmış ve çalışma grubu olarak dahil edilmiştir. Akış şeması Şekil 3.1'de görülmektedir.



Şekil 3.1. Hasta seçimi akış şeması

3.2. Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Demografik, Klinik ve Laboratuvar Özellikleri

Hastalar üç gruba ayrılarak kaydedilmiştir. Bunlar RA, AS ve PsA hastalarıdır. Takip eden klinisyenin tanıları kabul edilmiş ve ileri inceleme yapılmamış, herhangi bir sınıflama kriterine dahil edilip edilmediği incelenmemiştir. Tüm hastaların demografik özellikleri kaydedilmiştir. Buna göre hastaların cinsiyet, yaşı, görüntüleme sırasındaki yaşı, hastalık süresi not edilmiştir.

Hastaların komorbid durumları ve sigara içiciliği kaydedilmiştir. Buna göre diabetes mellitus, hipertansiyon, hiperlipidemi, kronik böbrek hastalığı, kronik karaciğer hastalığı, malignite varlığı not edilmiştir. Bu komorbiditelerden hiçbirinin olmaması “diğer” olarak kaydedilmiştir.

Her üç gruptaki hastanın da görüntüleme yapılana dek aldığı tüm tedaviler kaydedilmiştir. Tedaviler glukokortikoid, sentetik DMARD (metotreksat, sulfasalazin, hidrosiklorokin, leflunomid) ve biyolojik DMARD (anti-TNF, anti-IL6, B hücre blokörü, T hücre blokörü) ve hedefe yönelik sentetik DMARD (tofasitinib) olarak kaydedilmiştir.

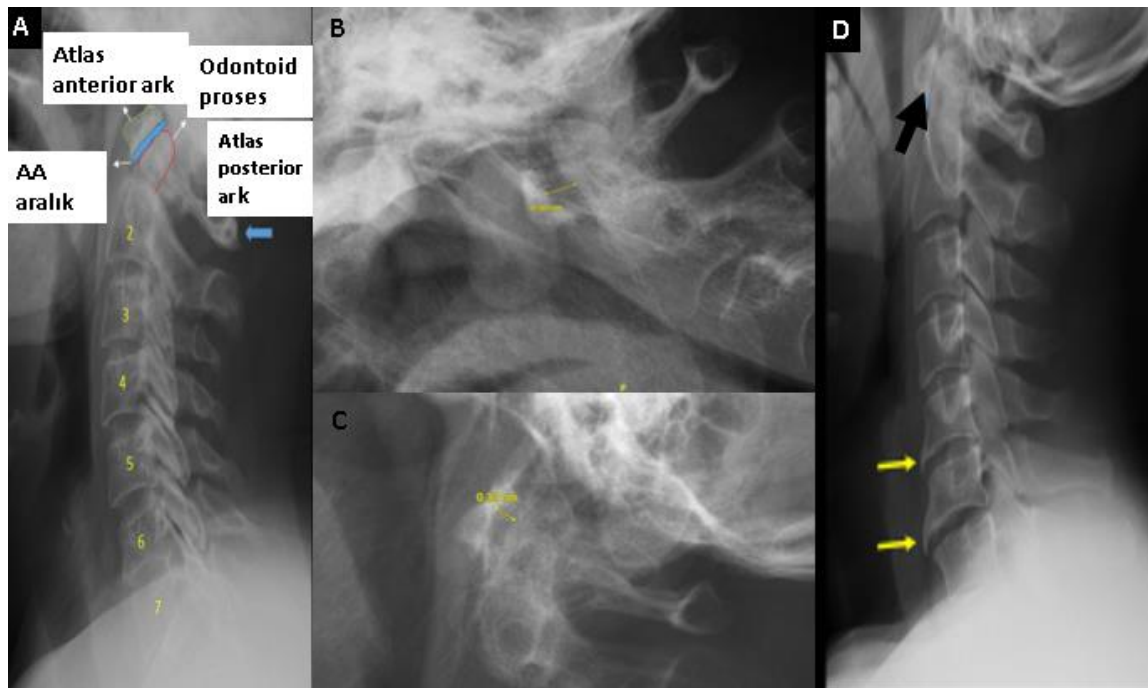
Tüm hastaların servikal görüntüleme yapıldığı döneme en yakın akut faz yanıtları C-reaktif protein ve eritrosit sedimentasyon hızları kaydedilmiştir. Romatoid artrit hastaları için romatoid faktör ve anti-sitrüline peptit (anti-CCP) not edilmiştir.

3.3. Servikal Görüntülemelerin Değerlendirilmesi

Hastaların servikal bölge görüntülemesi olarak konvansiyonel grafi, MRG ve/veya BT kullanılmıştır. Hastaların görüntüleri Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji bölümü doktoru (ŞP) tarafından tekrar değerlendirilmiştir. Eğer görüntülerde şüphede kalınan bir durum olur ise nöro-radyoloji uzmanı KKO tarafından görüntüler tekrar değerlendirilmiştir. Hastaların kraniyoservikal bileşke ve üst servikal bölgeyi içeren tüm radyolojik tetkikleri hastanelerimizde ortak ulaşımda olan elektronik görüntü arşivi (PACS)’nden çağrılmış ve görüntüler anonimize edildikten sonra değerlendirme yapılmıştır. Radyoloji doktoruyla hastaların yalnızca tanısı, cinsiyeti ve yaşı paylaşılmıştır.

3.3.1. Konvansiyonel Servikal Graflerin Değerlendirilmesi

PACS sisteminde servikal grafisi olan hastalar bir okuyucu (UK) tarafından değerlendirilmiştir. Servikal görüntülerin hangi pozisyonda çekildiği not edilmiştir (fleksiyon, nötr, ekstansiyon olarak). Konvansiyonel graflerde atlanto-aksiyal mesafe, servikal omurgalarda osteofit ve sindesmofit varlığı kaydedilmiştir. Servikal sindesmofitler mSASS skoruna göre skorlanmıştır. Resim 3.1A'da servikal bölgenin anatomisi gösterilmiştir. Resim3.1B'de nötr pozisyonda, resim 3.1C'de ise aynı hastanın fleksiyon durumunda atlanto-aksiyal mesafesi ölçülmüştür. Buna göre nötr pozisyonda 3 mm, fleksiyonda ise 5.3 mm ölçüm yapılmıştır. Resim 3.1D'de ise bir ankilozan spondilit hastası örneği gösterilmiştir. Üstteki kalın ok ölçümün yapıldığı mesafeyi gösterirken aşağıdaki ince oklar sindesmofitleri işaretlemek için koyulmuştur.

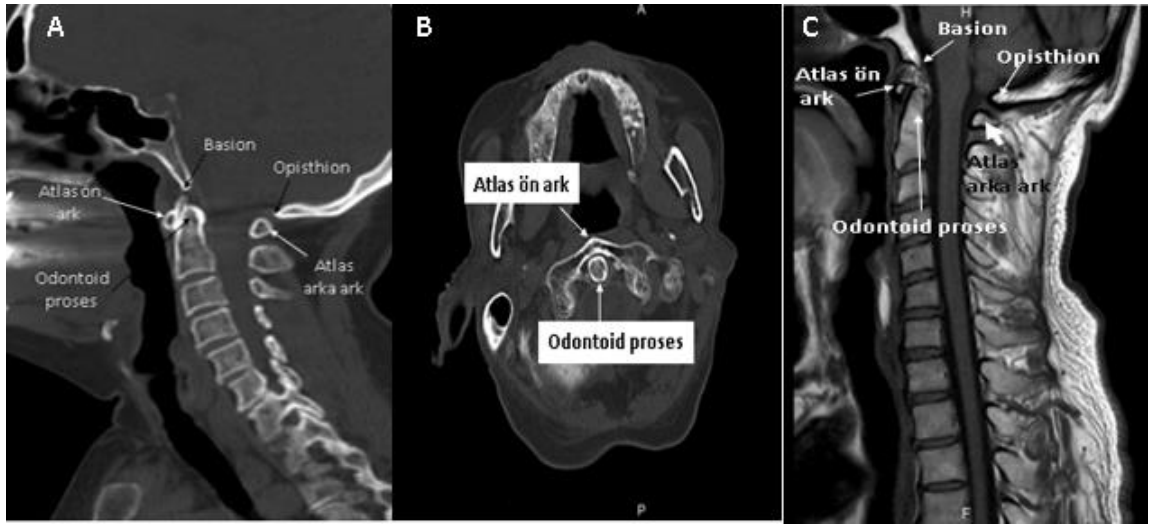


Resim 3.1. A.Servikal bölge anatomisi, B.Nötr pozisyonda atlanto-aksiyal aralık, C.Fleksiyonda atlanto-aksiyal aralık, D.Atlanto-aksiyal aralık ve sindesmofit

3.3.2. Servikal MRG ve BT'lerin Değerlendirilmesi

Servikal MRG ve BT'lerde birden fazla görüntülemesi olan hastalarda günümüze en yakın tarihli görüntüleme çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların hem

BT hem MR görüntülemelerinin olması durumunda her ikisi de değerlendirilmiştir. Resim 3.2’de servikal bölge anatomisi gösterilmektedir.



Resim 3.2. Servikal bölge anatomisi A.Sagittal BT, B.Aksiyel BT, C.Sagittal MRG

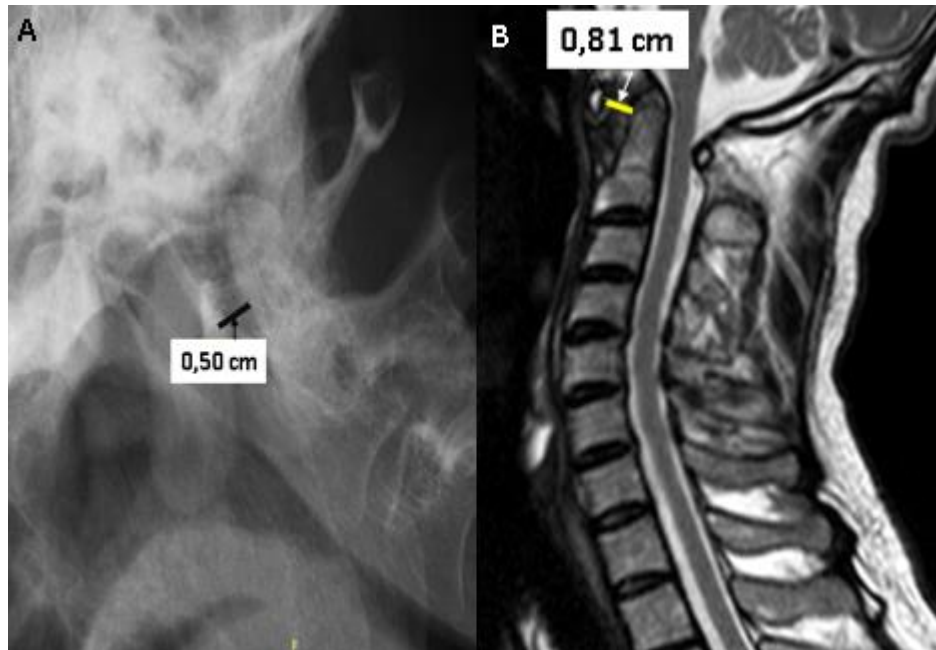
Servikal MRG ve/veya BT çekilme nedenleri not edilmiştir: hastalık tutulum şüphesi, baş/boyun ağrısı, diskopati/radikülopati, travma ve diğer sebepler. Kraniyoservikal bileşke değerlendirilmiş ve servikal vertebra tutulumu, aşağıdaki radyolojik tutulumlardan en az birinin olması olarak tanımlanmıştır:

- Atlanto-aksiyal subluksasyon
- Vertikal subluksasyon
- Subaksiyal subluksasyon
- Odontoid proses patolojileri (rezorpsiyon/pannus)
- Atlanto-aksiyal eklem patolojileri (eklem aralığında daralma, genişleme, sıvı, sinovit varlığı)
- Atlanto-oksipital eklem patolojileri (eklem aralığında daralma, genişleme, sıvı, sinovit varlığı)
- Diğer patolojiler (vertebral arter basısı, C2 sinir kökü basısı)

3.3.2.1. Atlanto-aksiyal Subluksasyon (AAS)

AAS değerlendirmesinde tüm hastaların atlantoaksiyal aralık ölçümleri yapılmış ve kaydedilmiştir.

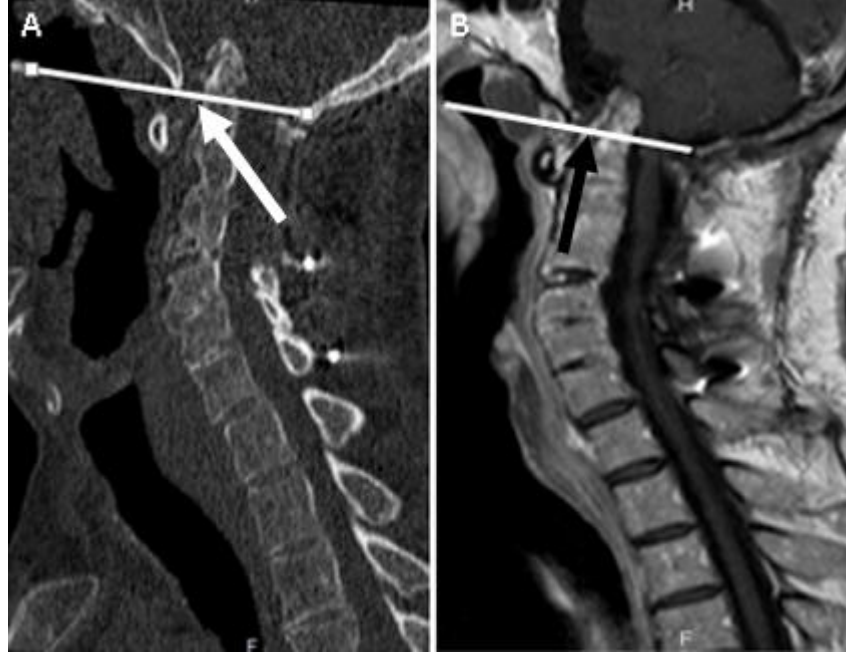
AAS dört farklı tipe tanımlanmıştır. Bunlar anterior, posterior, lateral ve rotasyoneldir. Anterior AAS: Atlantoaksiyal aralığın 3 mm üzerinde olması olarak tanımlanmıştır. Resim 3.3'te AAS gösterilmektedir. Resim 3.3A'da servikal grafide atlanto-aksiyal mesafe 5 mm, Resim 3.3B'de servikal MRG'de atlanto-aksiyal mesafe 8,1 mm olarak gösterilmiştir. Posterior AAS tanısı, C1 ön arkının arka yüzünün C2 vertebral gövdenin ön yüzünün arkasında olması olarak tanımlanmıştır. Lateral AAS, atlanto-aksiyal eklemin tek taraflı tutulması olup C1'in lateral kitlesinin C2'ye göre laterale 2 mm'den fazla yer değiştirmesi, rotasyonel AAS ise transvers ligamanın tek taraflı harabiyeti sonucu atlanto-aksiyal eklemden dislokasyon gelişimi olarak tanımlanmıştır.



Resim 3.3. Atlanto-aksiyal subluksasyon, A.Fleksiyonda servikal vertebra grafisi, B.Sagital MRG

3.3.2.2. Vertikal Subluksasyon (VS)

Chamberlain çizgisi üzerinde kalan odontoid proses uzunluğunun 3 mm'den fazla olması olarak tanımlanmaktadır. (Resim 3.4) Chamberlain çizgisi sert damak ile opisthionu birleştiren çizgidir. VS saptanması halinde Chamberlain çizgisi üzerinde kalan odontoid proses uzunluğu, beyin sapı basısının olup olmadığı kaydedilmiştir.



Resim 3.4. Vertikal Subluksasyon, Chamberlain çizgisi (ok ile gösterilmekte)
A.Servikal BT, B.Servikal MRG

3.3.2.3. Subaksiyal Subluksasyon (SAS)

SAS, bir vertebranın bitişiğindeki diğer vertebradan 2 mm ve üzerinde kayması olarak tanımlanmaktadır. Şekil 3.5'te SAS görülmektedir.



Resim 3.5. C5-6 subaksiyal subluksasyon, sagittal MRG

3.3.2.4. Atlanto-aksiyal Eklem Patolojileri (C1-C2 apofizyal eklem patolojileri)

Atlanto-aksiyal eklem aralığının değerlendirilmesi radyoloğun değerlendirmesi sonucu kaydedilmiş, ölçüm yapılmamıştır. Radyoloğun eklem aralıklarını genişlemiş/daralmış olarak değerlendirmesi kayıt edilmiştir.

MRG'da atlanto-aksiyal eklemden sinovit ve sıvı varlığı kaydedilmiştir.

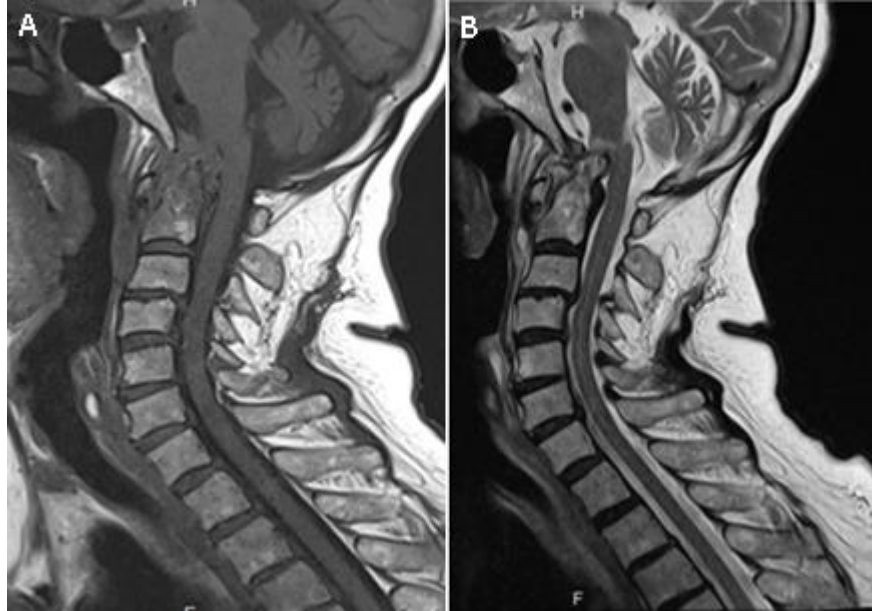
3.3.2.5. Atlanto-oksipital Eklem Patolojileri

Atlanto-aksiyal eklem aralığının değerlendirilmesi radyoloğun değerlendirmesi sonucu kaydedilmiş, ölçüm yapılmamıştır. Radyoloğun eklem aralıklarını genişlemiş/daralmış olarak değerlendirmesi kayıt edilmiştir.

MRG'da atlanto-oksipital eklemden sinovit ve sıvı varlığı kaydedilmiştir.

3.3.2.6. Odontoid Proses Patolojileri

MRG ve BT'de odontoid proseste erozyon ve/veya pannus varlığı kaydedilmiştir. Resim 3.6'da odontoid proseste pannus görülmektedir.



Resim 3.6. Odontoid proseste pannus A.T1 ağırlıklı, B.T2 ağırlıklı servikal MRG, sagittal kesit

3.3.2.7. Diğer Patolojiler

- Vertebral arter basısı, bası varsa enfarktın olup olmadığı
- C2 sinir kökü basısının olup olmadığı

3.4. Etik Kurul Onayı

Çalışma GO 20/1102 numarası ile kayıtlı olup, Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 17.11.2020 tarihinde 2020/19-41 karar numarasıyla onaylanmıştır.

3.5. İstatistiksel Yöntem

İstatistiksel analizler Statistical Package for Social Sciences (SPSS) (Version 25 for MacOs) programı kullanıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov) incelendi. Kategorik olmayan (sürekli veya kesikli) değişkenler incelendiğinde normal dağılıma uymadıkları görüldü. Bu nedenler tanımlayıcı istatistikleri ortanca ve (minimum-maksimum) kullanılarak verildi, gruplar arası karşılaştırmalar da bu değişkenler için Mann-Whitney U testi ile analiz edildi. Kategorik verilerde hasta ve kontrol grupları arasında sıklıklar bakımından fark bulunup bulunmadığı yerine göre Ki-kare ve Fisher testleri kullanılarak karşılaştırıldı. Çok değişkenli analizde, önceki analizlerde belirlenen olası faktörler ($p < 0,20$ olan değişkenler) kullanılarak iki grup arasında ayırıcı tanıyı öngörmedeki bağımsız prediktörleri lojistik regresyon analizi kullanılarak incelendi. Model uyumu için Hosmer-Lemeshow testi kullanıldı. Tip-1 hata düzeyinin %5'in altında olan durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. İnflamatuar Artrit Bulgular

4.1.1. İnflamatuar Artrit Genel Bulgular

Çalışmaya toplam 459 inflammatuar artrit hastası dahil edilmiştir. Bu hastaların 204'ü RA (%44,4), 200'ü (%43,6) AS ve 55'i (%12,0) PsA hastalarında oluşmaktadır. Hastaların 335'i (%73) kadındı ve ortalama tanı yaşı 44'tü (14-88). Hastalara görüntüleme yapıldığında ortalama hastalık süresi 4 yıl olarak görüldü. Tanıdan en erken 7 yıl önce, en geç 39 yıl sonra görüntüleme yapılmıştı. En sık görüntüleme sebebi baş-boyun ağrısı olarak tespit edildi (%30,7). Görüntüleme yapılanlara dek en yaygın verilen medikal tedavinin tüm gruplarda konvansiyonel DMARD olduğu görüldü (%81,7). RA'da medikal tedavi verilen hastalar AS ve PsA grubundan fazlaydı. Tüm gruplarda, hastalarda belirlenen komorbiditelerden en sık eşlik eden hipertansiyondu. Sigara içiciliği bilgisine ulaşılabilen hastaların çoğunun görüntüleme zamanında aktif içici veya bırakmış olduğu görüldü. Sigara maruziyetinin spondiloartrit grubunda daha fazla olduğu görüldü (p=0,007). İnflamatuar artrit hastalarının klinik, demografik ve laboratuvar verileri Tablo 4.1'de gösterilmiştir.

Tanı konulmadan önce servikal görüntüleme yapılan hasta sayısı 40/459'du (%8,8). Tanı konulmadan önce servikal görüntüleme yapılan hastaların dağılımı şu şekildeydi; 19/40(%47,5) RA, 12/40 (%30) AS ve 9/40 (%22,5) PsA. 40 hastanın görüntülemelerinde 4/40 (%10,0) VS (birer RA ve AS, 2 PsA), 2(%5,0) SAS (birer RA ve AS), 4/40 (%10,0) odontoid proses rezorpsiyon, 3/40 (%7,5) odontoid proses pannus tespit edildi. VS görülen hastalardan ikisine diskopati-radikülopati sebebiyle, diğer ikisine baş-boyun ağrısı sebebiyle görüntüleme yapılmıştı. Hastalardan birine 2 yıl sonra RA, birine 1 yıl sonra AS, birine 2 yıl, birine 1 yıl sonra PsA tanısı konulduğu görüldü. 2 yıl sonra PsA tanısı alan hastanın VS tespit edilen görüntülemesinde odontoid proste pannus vardı. SAS tespit edilen hastalardan biri 1 yıl sonra RA, diğeri 1 yıl sonra AS tanısı aldı. Her ikisinde de diskopati-radikülopati sebebiyle görüntüleme yapılmıştı.

Tablo 4.1. İnflamatuar Artrit Hastalarının Genel Özellikleri

| | Tüm grup (n=459) | Romatoid artrit (n=204) | Ankilozan Spondilit (n=200) | Psöriyatik artrit (n=55) | p; RA vs AS vs PsA |
|----------------------------------|------------------|-------------------------|-----------------------------|--------------------------|--------------------|
| Kadın, n (%) | 335 (73,0) | 166 (81,4) | 124 (62,0) | 45 (81,8) | <0,001 |
| Tanı yaşı* | 44 (14-88) | 50 (41-60) | 38 (32-47) | 45 (35-52) | <0,001 |
| Hastalık süresi* | 4 ((-7) - 39) | 5 ((-5) - 39) | 4 ((-4) - 35) | 2 ((-7) - 35) | 0,046 |
| <i>Görüntüleme nedeni, n (%)</i> | | | | | 0,10 |
| Hastalık tutulum şüphesi | 90 (19,6) | 30 (14,7) | 43 (21,5) | 17 (30,9) | |
| Baş-boyun ağrısı | 141 (30,7) | 61 (29,9) | 70 (35,0) | 10 (18,2) | |
| Diskopati-radikülopati | 131 (28,5) | 68 (33,3) | 47 (23,5) | 16 (29,1) | |
| Travma | 41 (8,9) | 17 (8,3) | 19 (9,5) | 5 (9,1) | |
| Diğer/bilinmiyor | 56 (12,2) | 28 (13,7) | 21 (10,5) | 7 (12,7) | |
| <i>Komorbidite, n (%)</i> | | | | | 0,52 |
| DM | 80/458 (17,5) | 46/203 (22,7) | 20/199 (10,1) | 14 (25,5) | |
| HT | 159/458 (34,7) | 93 (45,6) | 46/199 (23,1) | 20 (36,4) | |
| HL | 74/458 (16,2) | 35 (17,2) | 31/199 (15,7) | 8 (14,5) | |
| KBH | 13/458 (2,8) | 9 (4,4) | 3/199 (1,5) | 1 (1,8) | |
| Malignite | 20/458 (4,4) | 14 (6,9) | 5/199 (2,5) | 1 (1,8) | |
| Diğer | 253/458 (55,4) | 91 (44,6) | 133/199 (67,2) | 29 (52,7) | |
| <i>Sigara, n (%)</i> | | | | | 0,007 |
| Hiç içmemiş | 126 (27,5) | 62 (30,4) | 54 (27,0) | 10 (18,2) | |
| Aktif veya bırakmış | 158 (34,4) | 53 (26,0) | 78 (39,0) | 27 (49,1) | |
| Bilinmiyor | 175 (38,1) | 89 (43,6) | 68 (34,0) | 18 (32,7) | |
| <i>İlaçlar, n (%)</i> | | | | | |
| Glukokortikoid | 266/454 (58,6) | 142/203 (69,6) | 25/196 (12,8) | 22 (40,0) | <0,001 |
| csDMARD | 371/454 (81,7) | 179/203 (88,2) | 150/196 (76,5) | 42 (76,4) | 0,006 |
| Metotreksat | 200/452 (44,2) | 114/203 (56,2) | 50/194 (25,8) | 36 (65,5) | <0,001 |
| Leflunomid | 99/452 (21,9) | 82/202 (40,6) | 7/195 (3,6) | 10 (18,2) | <0,001 |
| Sulfasalazin | 246/453 (54,3) | 81/203 (39,9) | 139/195 (71,3) | 26 (47,3) | <0,001 |
| Hidroksiklorokin | 195/454 (43,0) | 140/203 (69,0) | 42/196 (21,4) | 13 (23,6) | <0,001 |
| bDMARD | 135/454 (29,7) | 39/203 (19,2) | 72/196 (36,7) | 24 (43,6) | <0,001 |
| tsDMARD | 3/203 (1,5) | 3/203 (1,5) | N/A | N/A | N/A |

DM: tip2 diyabetes mellitus, HT: hipertansiyon, HL: hiperlipidemi, KBH: kronik böbrek hastalığı, csDMARD: konvansiyonel DMARD, bDMARD: biyolojik DMARD, tsDMARD: *targeted synthetic* DMARD (hedefe yönelik sentetik DMARD)

*Veriler ortanca değeri (en düşük-en yüksek) göstermektedir.

4.1.2. İnflamatuar Artrit Alt Tiplerine Göre Kranioservikal Bileşke Tutulumu

Kranioservikal bileşke tutulumu RA'da 101 (%49,5); AS'de 53 (%26,5) ve PsA'da 10 (%18,2) hastada görüldü. RA hastalarında tutulum daha fazlaydı (p<0.001). AS ve PsA arasında fark saptanmadı (p=0,2).

Kranioservikal bileşke tutulumlarının inflamatuvar artrit alt tiplerine göre tüm hastalarda dağılımı Tablo 4.2'de, tanı konulduktan sonra görüntüleme yapılan hastalarda dağılımı Tablo 4.3'te gösterilmiştir. Kranioservikal bileşke

tutulm alt tiplerine bakıldığında RA ve AS'de en sık odontoid proses patolojileri görüldü (sırasıyla %33,8 ve %12,0), PsA'da odontoid proses tutulumu çok daha nadir bir bulguydu (%3,6). Vertikal subluksasyon her üç inflamatuvar artrit grubunda da benzer oranlarda ve önemli bir hasta sayısında görüldü (%10,2-%11,8). Chamberlain hattı üzerinde kalan odontoid proses ortanca uzunluğu RA'da 5,25 mm (3,40-12,3), AS'de 4,55 mm (3,4-12), PsA'da 4,3 mm (4-7,8) olarak görüldü, gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (p= 0,43). AAS hem RA'da hem AS'de VS'den daha az görüldü (sırasıyla %7,8-%5). PsA'da yalnızca 2/55 hastada AAS saptandı (%3,6). SAS göreceli olarak daha nadir görülen bir tutulumdu (%1,8-5,9 arasında). Spinal kord basıları, ister AAS, isterse de VS veya SAS'a bağlı olsun RA'da görülme eğilimindeydi, AS'de nadirken PsA'da saptanmadı.

Tablo 4.2. İnflamatuvar Artrit Alt Tiplerine Göre Kranioservikal Bileşke Tutulum Tipleri ve Sıklığı

| n (%) | RA (n=204) | AS (n=200) | PsA (n=55) | p1; RA vs AS vs PSA | p2; RA vs AS | p3; RA vs PsA | p4; AS vs PsA |
|-------------------------------------|---------------|---------------|------------|---------------------|--------------|---------------|---------------|
| Herhangi bir tutulum | 101(49,5) | 53 (26,5) | 10 (18,2) | <0,001 | <0,001 | <0,001 | 0,20 |
| Odontoid proses patolojileri | 69(33,8) | 24 (12,0) | 2 (3,6) | <0,001 | <0,001 | <0,001 | 0,07 |
| Odontoid proses rezorpsiyon | 62(30,4) | 19(9,5) | 2(3,6) | <0,001 | <0,001 | <0,001 | 0,27 |
| Odontoid proses pannus | 37(18,1) | 9(4,5) | 2(3,6) | <0,001 | <0,001 | 0,008 | 0,78 |
| Atlanto-aksiyal sublüksasyon | 17(8,3) | 10 (5,0) | 2 (3,6) | 0,27 | 0,18 | 0,38 | 0,98 |
| AAS'ye bağlı spinal kord basısı | 5 (2,5) | 1 (0,5) | 0 | 0,15 | 0,21 | 0,59 | 1,0 |
| Vertikal sublüksasyon | 24 (11,8) | 20/197 (10,2) | 6 (10,9) | 0,88 | 0,61 | 0,86 | 0,87 |
| VS'ye bağlı beyin sapı basısı | 6 (2,9) | 1 (0,5) | 0 | 0,08 | 0,12 | 0,35 | 1,0 |
| Subaksiyal sublüksasyon | 12 (5,9) | 4 (2,0) | 1 (1,8) | 0,09 | 0,045 | 0,22 | 0,93 |
| SAS'a bağlı spinal kord basısı | 3 (1,5) | 1 (0,5) | 0 | 0,44 | 0,62 | 0,99 | 1,0 |
| Atlanto-aksiyal eklem patolojileri | 23/186 (12,4) | 13 (6,5) | 2 (3,6) | 0,045 | 0,048 | 0,06 | 0,50 |
| Atlanto-okspital eklem patolojileri | 6/187 (3,2) | 3 (1,5) | 0 | 0,26 | 0,32 | 0,34 | 0,84 |
| Diğer | 9 (4,4) | 3 (1,5) | 0 | 0,08 | 0,08 | 0,11 | 0,83 |

AAS: atlanto-aksiyal sublüksasyon, VS: vertikal sublüksasyon, SAS: subaksiyal sublüksasyon, RA: romatoid artrit, AS: ankilozan spondilit, PsA: psöriatik artrit

Tablo 4.3. İnflamatuvar Artrit Alt Tiplerine Göre Kranioservikal Bileşke Tutulum Tipleri ve Sıklığı*

| n (%) | RA (n=185) | AS (n=182) | PsA (n=46) | p1; RA vs AS vs PSA | p2; RA vs AS | p3; RA vs PsA | p4; AS vs PsA |
|--|---------------|------------|---------------|------------------------|------------------|------------------|------------------|
| Herhangi bir tutulum | 95 (51,4) | 45(24,6) | 8 (17,8) | <0,001 | <0,001 | <0,001 | 0,33 |
| Odontoid proses patolojileri | 65(35,1) | 21(11,5) | 1(2,2) | <0,001 | <0,001 | <0,001 | 0,09 |
| Odontoid proses rezorpsiyon | 59(31,9) | 17(9,3) | 1(2,2) | <0,001 | <0,001 | <0,001 | 0,21 |
| Odontoid proses pannus | 35(18,9) | 8(4,4) | 1(2,2) | <0,001 | <0,001 | 0,006 | 0,81 |
| Atlanto-aksiyal subluksasyon | 17(9,2) | 9(4,9) | 2(4,4) | 0,21 | 0,11 | 0,38 | 0,99 |
| AAS'ye Bağlı spinal kord basısı | 5(2,7) | 1(0,5) | 0 | 0,16 | 0,10 | 0,57 | 0,99 |
| Vertikal subluksasyon | 23(12,4) | 18(10,0) | 1(2,2) | 0,76 | 0,46 | 0,80 | 0,83 |
| VS'ye bağlı beyin sapı basısı | 6(3,2) | 1(0,5) | 0 | 0,09 | 0,12 | 0,60 | 0,99 |
| Subaksiyal subluksasyon | 11(5,9) | 3(1,6) | 0 | 0,03 | 0,03 | 0,12 | 0,90 |
| SAS'a bağlı spinal kord basısı | 3(1,6) | 1(0,5) | 0 | 0,45 | 0,32 | 0,99 | 0,99 |
| Atlanto-aksiyal eklem patolojileri | 23(13,5) | 12(6,6) | 2(4,4) | 0,04 | 0,03 | 0,09 | 0,85 |
| Atlanto-okspital eklem patolojileri | 6(3,5) | 3(1,6) | 0 | 0,28 | 0,26 | 0,35 | 0,89 |
| Diğer | 9(4,9) | 2(1,1) | 0 | 0,04 | 0,03 | 0,21 | 0,99 |

AAS:atlanto-aksiyal subluksasyon, VS:vertikal subluksasyon, SAS:subaksiyal subluksasyon, RA:romatoid artrtit, AS:ankilozan spondilit, PsA:psöriatik artrtit

*Tanı sonrası yapılan görüntülemelerde hastaların özellikleri tabloda verilmiştir (n=419)

4.1.3. Kraniyoservikal Bileşke Tutulumu Olan İnflamatuvar Artrit Hastalarında Görüntüleme Nedenleri

Çalışmaya dahil edilen RA ve AS tanılı hastaların servikal görüntüleme (MRG/BT) nedenleri incelendiğinde tutulumu olan RA hastalarında en sık görüntüleme nedeni diskopati-radikülopati bulgularıyla (%34), tutulumu olan AS hastalarında en sık görüntüleme nedeninin baş-boyun ağrısı (%28,3) olduğu saptandı. Tutulumu olan PsA hastalarında en sık görüntüleme nedeni diskopati-radikülopati oldu. Kraniyoservikal bileşke tutulumu olan RA ve AS hastalarında görüntüleme nedenleri Tablo 4.4'te, klinik semptom ve bulgular ile travma sebebiyle yapılan görüntülemelerin karşılaştırılması Tablo 4.5'te verilmiştir.

AAS saptanan RA ve AS hastalarında en sık görüntüleme nedeni hastalık tutulum şüphesi oldu. RA tanılı VS saptanan hastalarda en sık görüntüleme nedeni baş-boyun ağrısıyken, VS saptanmış AS tanılı hastalarda en sık görüntüleme sebebi travmaydı (%45). VS olan PsA tanılı 6 hastadan 2'sinde görüntüleme nedeni diskopati-radikülopati, 2'sininse baş-boyun ağrısıydı. SAS saptanan RA hastalarında sıklıkla hastalık tutulum şüphesiyle, AS hastalarında diskopati-radikülopati sebebiyle görüntüleme yapıldığı görüldü. Odontoid prosteze patoloji görülen RA hastalarında görüntüleme sebebi diskopati-radikülopati olurken, AS hastalarında ise baş-boyun ağrısı sebebiyle görüntüleme yapıldığı görüldü.

Tablo 4.4. Kranioservikal Bileşke Tutulumu Olan RA ve AS Hastalarında Görüntüleme Nedenleri

| Görüntüleme nedenleri | Hastalık Tutulum Şüphesi | Baş-boyun ağrısı | Diskopati-radikülopati | Travma | Diğer | Bilinmiyor |
|-------------------------------|--------------------------|------------------|------------------------|----------|-----------|------------|
| RA, n (%) | | | | | | |
| Tutulum | 20 (19,8) | 28 (27,7) | 34 (33,7) | 5 (5,0) | 11 (10,9) | 3 (3,0) |
| -AAS | 8 (48) | 3 (18,8) | 4 (25,0) | 0 | 2 (12,5) | 0 |
| -VS | 9 (37,5) | 11 (45,8) | 2 (8,3) | 0 | 2 (8,3) | 0 |
| -SAS | 4 (33,3) | 2 (16,7) | 3 (25,0) | 1 (8,3) | 2 (16,7) | 0 |
| -AA eklem patolojileri | 7 (30,4) | 3 (13,0) | 11 (47,8) | 2 (8,7) | 0 | 0 |
| -AO eklem patolojileri | 2 (33,3) | 0 | 3 (50,0) | 1 (16,7) | 0 | 0 |
| -Odontoid proses patolojileri | 15 (21,7) | 17 (24,6) | 25 (36,2) | 3 (4,3) | 6 (8,7) | 3 (4,3) |
| -Diğer | 6 (66,7) | 3 (33,3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| AS, n (%) | | | | | | |
| Tutulum | 10 (18,9) | 15 (28,3) | 12 (22,6) | 9 (17,0) | 7 (13,2) | 0 |
| -AAS | 3 (33,3) | 1 (11,1) | 2 (22,2) | 1 (11,1) | 2 (22,2) | 0 |
| -VS | 4 (20,0) | 4 (20,0) | 2 (10,0) | 9 (45,0) | 1 (5,0) | 0 |
| -SAS | 1 (25,0) | 1 (25,0) | 2 (50,0) | 0 | 0 | 0 |
| -AA eklem patolojileri | 3 (23,1) | 2 (15,4) | 3 (23,1) | 1 (7,7) | 4 (30,8) | 0 |
| -AO eklem patolojileri | 1 (33,3) | 0 | 2 (66,7) | 0 | 0 | 0 |
| -Odontoid proses patolojileri | 6 (25,0) | 9 (37,5) | 6 (25,0) | 0 | 3 (12,5) | 0 |
| -Diğer | 1 (33,3) | 0 | 1 (33,3) | 1 (33,3) | 0 | 0 |

Yüzdeler satır yüzdesidir.

AAS:atlanto-aksiyal subluksasyon, VS:vertikal subluksasyon, SAS:subaksiyal subluksasyon, AA:atlanto-aksiyal, AO:atlanto-oksipital RA:romatoid artrit, AS:ankilozan spondilit, PsA:psöriatik artrit

Tablo 4.5. Kraniyoservikal Bileşke Tutulumu Olan Hastaların Klinik Semptom ve Bulgular ile Travma Sebebiyle Yapılan Görüntülemelerin Karşılaştırılması

| n(%) | Romatoid Artrit | | | Ankilozan Spondilit | | | |
|--------------------------|-----------------|---------|------------------|---------------------|----------|------------------|---------------------------|
| | Klinik | Travma | p ₁ | Klinik | Travma | p ₂ | p ₃ (RA vs AS) |
| Tüm hastalar | 82 (94,3) | 5 (5,7) | <0,001 | 37 (80,4) | 9 (19,6) | <0,001 | 0,019 |
| AAS | 15(100) | 0 | N/A | 6(85,7) | 1(4,3) | 0,06 | 0,31 |
| VS | 22(100) | 0 | N/A | 10(52,6) | 9(47,4) | 0,82 | <0,001 |
| SAS | 9(90) | 1(10) | 0,01 | 4(100) | 0 | N/A | 0,90 |
| AA eklem | 21(91,3) | 2(8,7) | <0,001 | 8(88,8) | 1(11,2) | 0,02 | 0,99 |
| AO eklem | 5(83,3) | 1(16,7) | 0,18 | 3(100) | 0 | N/A | 0,90 |
| Odontoid proses patoloji | 57(95) | 3(5,0) | <0,001 | 21(100) | 0 | N/A | 0,56 |
| Odontoid rezorpsiyon | 51 (94,5) | 3 (5,5) | <0,001 | 17 (100) | 0 | N/A | 0,90 |
| Odontoid Pannus | 33 (97,1) | 1 (2,9) | <0,001 | 6 (100) | 0 | N/A | 0,99 |
| Diğer | 9(100) | 0 | N/A | 2(66,7) | 1(33,3) | 0,56 | 0,25 |

Yüzdeler satır yüzdesidir.

AAS:atlanto-aksiyal subluksasyon, VS:vertikal subluksasyon, SAS:subaksiyal subluksasyon,AA:atlanto-aksiyal, AO:atlanto-okspital,RA:romatoid artrit, AS:ankilozan spondilit, PsA:psöriatik artrit

4.1.4. Konvansiyonel Servikal Grafinin Servikal MRG/BT ile Karşılaştırılması

Hastaların 222 tanesinde konvansiyonel grafi vardı. Grafilerin 16 tanesi fleksiyon pozisyonunda, 205'i nötral pozisyonunda ve 7'i ise ekstansiyon pozisyonunda elde edilmişti. Konvansiyonel grafilerde AAS mesafe ölçüldü. Servikal grafide yapılan atlanto-aksiyal aralık ölçümünde kestirim noktası 3 mm alındığında %95,5 doğruluk oranıyla pozitif prediktif değer %24,1, negatif prediktif değer %98,2 olmuştur (Tablo4.6)

Tablo 4.6. Konvansiyonel Servikal Grafinin aAAS'yi Tespit Etmede MRG/BT ile Karşılaştırılması

| X-Ray'de mesafe | Sensitivite (%) | Spesifisite (%) | Pozitif prediktif değer (%) | Negatif prediktif değer (%) | Doğruluk (%) |
|-------------------|-----------------|-----------------|-----------------------------|-----------------------------|--------------|
| ≥3mm vs <3 mm | 33,3 | 97,2 | 24,1 | 98,2 | 95,5 |
| ≥2,5mm vs <2,5 mm | 33,3 | 91,6 | 9,6 | 98,1 | 90 |
| ≥2mm vs <2 mm | 66,7 | 73,8 | 6,3 | 98,8 | 73,6 |
| ≥1,5mm vs <1,5 mm | 83,3 | 36 | 3,3 | 98,8 | 37,3 |
| ≥1mm vs <1 mm | 83,3 | 10,7 | 0,9 | 96 | 12,7 |

Pozitif ve negatif prediktif değerler prevalansa göre değişmektedir. Bu hesaplamada, çalışmada bulunan 2,6 AAS sıklığı oranı kullanılmıştır. (12/459)

İnflamatuvar artrit alt tiplerine göre aAAS'yi tespit etmede servikal konvansiyonel grafi ile MRG/BT korelasyonu Tablo 4.7'de gösterilmiştir.

Tablo 4.7. İnflamatuvar Artrit Alt Tiplerine Göre aAAS'yi Tespit Etmede Servikal Konvansiyonel Grafi ve MRG/BT Korelasyonu

| | BT/MRG ile X-ray arası korelasyon (mm cinsinden) | | BT/MRG ile X-ray arası korelasyon (3 mm kestirim noktasına göre) | |
|---------------------|--|------------------|---|------------------|
| | Korelasyon katsayısı | p | Korelasyon katsayısı | p |
| Romatoid Artrit | 0,12 | 0,25 | 0,48 | <0,001 |
| Ankilozan Spondilit | 0,6 | 0,13 | -0,02 | 0,84 |
| Psöriatik Artrit | 0,14 | 0,46 | N/A | N/A |
| Tüm hastalar | 0,26 | <0,001 | 0,27 | <0,001 |

4.2. Romatoid Artrit Bulgular

4.2.1. Romatoid Artrit Genel Bulgular

Çalışmaya alınan RA tanılı hastaların 166/204'ü (%81,4) kadındı ve ortalama tanı yaşı 50'ydi (41-60). Hastalara görüntüleme yapıldığı sırada ortalama hastalık süresi 5 yıldır. Tanıdan en erken 5 yıl önce, tanı konulduktan en geç 39 yıl sonra görüntüleme yapılmıştı. 19/204 (%9,3) hastaya tanıdan önce görüntüleme yapılmıştı. Bu hastaların birer tanesinde VS ve SAS, 3'ünde odontoid proste rezorpsiyon, 2'sinde odontoid proste pannus tespit edildi. VS görülen hastaya 2 yıl, SAS görülen hastaya 1 yıl sonra RA tanısı konulmuştu ve her iki hastanın da görüntüleme nedeni diskopati-radikülopatiydi. 1 hastada hem odontoid proses rezorpsiyonu hem de odontoid proste pannus görüldü. Odontoid rezorpsiyon saptanan hastalara ortalama 3,3 yıl sonra, odontoid proste pannus saptanan hastalara ortalama 4,5 yıl sonra RA tanısı konulduğu görüldü.

En sık görüntüleme sebebi diskopati-radikülopati olarak tespit edildi (%33,3). Sigara içiciliği bilgisine ulaşılabilen hastaların çoğunun görüntüleme zamanında hiç sigara içmemiş oldukları görüldü. RA grubunda belirlenen komorbiditelerden en sık HT görüldü (%45,6). 179 hasta (%88,2) görüntüleme tarihine kadar konvansiyonel DMARD kullanmış veya kullanmaktaydı. En sık kullanılan konvansiyonel DMARD 140 (%69) hastada hidrosiklorokin oldu. 114 hastanın (%56,2) metotreksat, 82'sinde (%40,6) leflunomid, 81'inde (%39,9) sulfasalazin kullanımı olduğu görüldü. Hastaların 142/203'ünün (%69,6) görüntüleme yapılarına dek glukokortikoid kullanımı olduğu görüldü.

4.2.2. Romatoid Artrit Kranioservikal Bileşke Tutulumu

Çalışmaya alınan 204 RA tanılı hastanın 101'inde (%49,5) herhangi bir kranioservikal bileşke tutulumu saptandı. RA hastalarının 69' unda (%33,8) odontoid proses patolojisi, 24'ünde (%11,8) VS, 23'ünde (%12,4) atlanto-aksiyal eklem patolojileri, 17'sinde (%8,3) AAS, 12'sinde (%5,9) SAS, 6'sında (%3,2) atlanto-oksipital eklem patolojileri, 9'unda (%4,4) C2 sinir kökü patolojisi, 3'ünde (%1,5) ise vertebral arter basısı vardı. 20 hastada (%9,8) birden fazla tutulum tipi görüldü. 2 hastada AAS ve SAS, 4 hastada AAS ve VS, 2 hastada da 3 subluksasyon

tipi de görüldü. Herhangi bir kraniyoservikal bileşke tutulumu olan ve olmayan hastaların özellikleri Tablo 4.8'de verilmiştir. Tutulum olan hastaların 79'u (%78,2) kadındı. Tutulumu saptanan hastaların medyan tanı yaşı 53 (19-88) olup bu hastalar tanı konulduğunda daha yaşlıydı. ($p=0,034$). Kraniyoservikal bileşke tutulumu olan 34 hastanın (%33,7) görüntüleme yapılma sebebi diskopati-radikülopatiydi. İkinci en sık neden baş-boyun ağrısıydı (%27,7). Tutulumu olan ve olmayan RA hastalarında RF ve anti-CCP pozitifliği açısından fark görülmedi (sırasıyla $p=0,27$; $p=0,20$) Radyolojik tutulumu olan hastalarda ESH ve CRP değerleri daha yüksek bulundu (sırasıyla $p<0,001$; $p=0,001$). Hipertansiyon; tutulumu olan hasta grubunda, tutulumu olmayan gruptan daha sık görüldü ($p=0,002$).

Tablo 4.8. Romatoid Artrit Hastalarının Genel Özellikleri

| | Tüm RA hastaları (n=204) | Kraniyoservikal Tutulum (+) (n=101) | Kraniyoservikal Tutulum (-) (n=103) | p |
|-------------------------------------|-----------------------------|---|--|------------------|
| Kadın, n(%) | 166 (81,4) | 79 (78,2) | 87 (84,5) | 0,25 |
| Tanı yaşı* | 50 (41-60) | 53,0 (19,0-88,0) | 48 (18,0-85,0) | 0,034 |
| Hastalık süresi* | 5 ((-5) - 39) | 6,0 ((-5,0) – 37,0) | 4,0 ((-4,0) – 39,0) | 0,10 |
| <i>Görüntüleme nedeni, n(%)</i> | | | | 0,25 |
| Hastalık tutulum şüphesi | 30 (14,7) | 20 (19,8) | 10 (9,9) | |
| Baş-boyun ağrısı | 61 (29,9) | 28 (27,7) | 33 (32,0) | |
| Diskopati-radikülopati | 68 (33,3) | 34 (33,7) | 34 (33,0) | |
| Travma | 17 (8,3) | 5 (5,0) | 12 (11,7) | |
| Diğer/bilinmiyor | 28 (13,7) | 14 (13,9) | 14 (13,6) | |
| <i>Komorbidite, n(%)</i> | | | | |
| DM | 46 (22,7) | 25 (25,0) | 21 (20,4) | 0,43 |
| HT | 93 (45,6) | 57 (56,4) | 36 (35,0) | 0,002 |
| HL | 35 (17,2) | 13 (12,9) | 22 (21,4) | 0,11 |
| KBH | 9 (4,4) | 4 (4,0) | 5 (4,9) | 0,75 |
| Malignite | 14 (6,9) | 5 (5,0) | 9 (8,7) | 0,28 |
| Diğer | 91 (44,6) | 38 (37,6) | 53 (51,5) | 0,047 |
| <i>Sigara, n(%)</i> | | | | |
| Hiç içmemiş | 62 (30,4) | 29 (28,7) | 33 (32,0) | 0,49 |
| Aktif veya bırakmış | 53 (26,0) | 30 (29,7) | 23 (22,3) | |
| Bilinmiyor | 89 (43,6) | 42 (41,6) | 47 (45,6) | |
| <i>İlaçlar, n(%)</i> | | | | |
| Glukokortikoid | 141/203 (69,5) | 75 (74,3) | 66 (64,7) | 0,14 |
| csDMARD | 179/203(88,2) | 90 (89,1) | 89 (87,3) | 0,68 |
| bDMARD | 39/203 (19,2) | 22 (21,8) | 17 (16,7) | 0,35 |
| tsDMARD | 3/203 (1,5) | 3 (3,0) | 1 (1,0) | 0,31 |
| ESH*(mm/saat) | 18 (2-118) | 24,0 (2,0-120,0) | 14,0 (3,0-86,0) | <0,001 |
| CRP*(mg/dl) | 0,7 (0,1-26,4) | 0,9 (0,1-26,4) | 0,5 (0,1-16,0) | 0,001 |
| RF, n(%) | 117/197 (59,4) | 62/98 (63,3) | 55/99 (55,6) | 0,27 |
| Anti-CCP, n(%) | 81/142 (57,0) | 46/74 (62,2) | 35/68 (51,5) | 0,20 |
| RF ve /veya anti-CCP | 134/173 (77,5) | 72/89 (80,9) | 62/84 (73,8) | 0,27 |

DM:tip2 diyabetes mellitus, HT:hipertansiyon, HL:hiperlipidemi, KBH: kronik böbrek hastalığı, csDMARD:konvansiyonel DMARD, bDMARD:biyolojik DMARD, tsDMARD: *targeted synthetic* DMARD (hedefe yönelik sentetik DMARD)

*Veriler ortanca değeri (en düşük-en yüksek) göstermektedir.

Romatoid artrit hastalarında kraniyoservikal tutulum ile ilişkili faktörlerin araştırılması için yapılan çok değişkenli analizde tanı yaşı (her bir birim artış için) (OR (%95 Güven Aralığı [GA]): 1,032 (1,008-1,056); p=0,008), hastalık süresi (her birim artış için) (1,055 [1,017-1,094]); p=0,004), C-reaktif protein (her bir birim artış için) (1,113 [1,015-1,221]; p=0,023) bağımsız olarak ilişkili bulunmuştur (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Romatoid Artrit Hastalarında Kranioservikal Tutulum ile İlişkili Faktörlerin Çok Değişkenli Analiz ile Değerlendirilmesi

| Değişken | Tek değişkenli | | | Çok değişkenli | | |
|-------------------|----------------|-------------------|-------|----------------|-------------------|-------|
| | Odds Oranı | %95 Güven Aralığı | p | Odds Oranı | %95 Güven Aralığı | p |
| Tanı yaşı | 1,021 | 1,001-1,042 | 0,039 | 1,032 | 1,008-1,056 | 0,008 |
| Hastalık süresi | 1,036 | 1,003-1,069 | 0,033 | 1,055 | 1,017-1,094 | 0,004 |
| C-reaktif protein | 1,135 | 1,031-1,250 | 0,010 | 1,113 | 1,015-1,221 | 0,023 |

Kranioservikal tutulum alt tiplerine göre hastaların klinik ve laboratuvar bulgularının dağılımı Tablo 4.10'da verilmiştir.

Kranioservikal bileşke tutulumu olan 101 hastanın 8'inde (%7,9) spinal kord basısı vardı. Spinal kord basısı olan hastaların 6'sında VS (%5,9), 5'inde AAS (%4,9), 3'ünde SAS (%3) saptandı.

Odontoid proses patolojilerinin, özellikle de odontoid rezorpsiyonunun anti-CCP pozitif hastalarda olmayanlara göre daha sık olduğu saptandı (%43.2 vs %23.0, $p=0.012$). Romatoid faktör pozitif ve negatif olmasına göre kranioservikal bileşke tutulumu açısından fark saptanmadı (Tablo 4.11). Odontoid proses tutulumu erkeklerde daha sık olarak saptandı ($p=0,002$) (Tablo 4.12).

Tablo 4.10. Romatoid Artrit Hastalarında Tutulum Özelliklerine Göre Genel Özellikler

| | AAS (n=17) | VS (n=24) | SAS (n=12) | AA Eklem patolojileri (n=23) | AO Eklem patolojiler (n=6) | Odontoid Proses patolojiler (n=69) | Diğer (n=9) |
|---------------------------------|----------------|---------------|-----------------|------------------------------|----------------------------|------------------------------------|-------------|
| Kadın, n(%) | 13 (76,4) | 21 (87,5) | 11 (91,7) | 17 (73,9) | 4 (66,7) | 48 (69,6) | |
| Tanı yaşı* | 49 (19,0-67,0) | 50 (37-72) | 56,5 (19-72) | 52 (20-76) | 59 (36-83) | 54 (19-88) | 50 (37-55) |
| Hastalık süresi* | 12 (1,0-29,0) | 5 ((-2) - 32) | 6,5 ((-1) - 29) | 13 (0-27) | 6 (0-19) | 5 ((-5) - 37) | 22 (4-28) |
| <i>Görüntüleme nedeni, n(%)</i> | | | | | | | |
| - Hastalık tutulum şüphesi | 8 (47) | 9 (37,5) | 4 (33,3) | 7 (30,4) | 2(33) | 15 (21,7) | 6(66,6) |
| - Baş-boyun ağrısı | 3 (17,6) | 11 (45,8) | 2 (16,7) | 3 (13,0) | 0 | 17 (24,6) | 3(33,3) |
| - Diskopati-radikülopati | 4 (23,5) | 2 (8,3) | 3 (25,0) | 11 (47,8) | 3(50) | 25 (36,2) | 0 |
| - Travma | 0 | 0 | 1 (8,3) | 2 (8,7) | 1(16,6) | 3 (4,3) | 0 |
| - Diğer/bilinmiyor | 2 (11,8) | 2 (8,3) | 2 (16,7) | 0 | 0 | 9 (13,0) | 0 |
| <i>Komorbidite, n(%)</i> | | | | | | | |
| -DM | 4 (23,5) | 5/23 (21,7) | 4 (33,3) | 8 (34,8) | 2(33) | 16 (23,2) | 3(33,3) |
| -HT | 10 (59) | 11(45,8) | 10 (83,3) | 13 (56,5) | 2(33) | 39 (56,5) | 4(44,4) |
| -HL | 1 (5,8) | 3(12,5) | 2 (16,7) | 1 (4,3) | 0 | 9 (13,0) | 0 |
| -KBH | 0 | 0 | 0 | 2 (8,7) | 1(16,6) | 2 (2,9) | 0 |
| -Malignite | 0 | 0 | 1 (8,3) | 0 | 1(16,6) | 4 (5,8) | 0 |
| -Diğer | 7 (41,2) | 12 (50,0) | 1 (8,3) | 9 (39,1) | 3(50) | 27 (39,1) | 4(44,4) |
| <i>Sigara, n(%)</i> | | | | | | | |
| - Hiç içmemiş | 6 (35,3) | 8 (33,3) | 4 (33,3) | 6 (26,1) | 1(16,6) | 19 (27,5) | 2(22,2) |
| - Aktif veya bırakmış | 5 (29,4) | 4 (16,7) | 3 (25,0) | 8 (34,8) | 3(50) | 22 (31,9) | 1(11,1) |
| - Bilinmiyor | 6 (35,3) | 12 (50,0) | 5 (41,7) | 9 (39,1) | 1(16,6) | 28 (40,6) | 6(66,6) |

Tablo 4.10.(Devamı) Romatoid Artrit Hastalarında Tutulum Özelliklerine Göre Genel Özellikler

| | AAS (n=17) | VS (n=24) | SAS (n=12) | AA Eklem patolojileri (n=23) | AO Eklem patolojileri (n=6) | Odontoid Proses patolojileri (n=69) | Diğer (n=9) |
|----------------------|------------------|----------------|----------------|------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------|
| <i>İlaçlar, n(%)</i> | | | | | | | |
| - Glukokortikoid | 12 (70,5) | 17 (70,8) | 11 (91,7) | 19 (82,6) | 6(100) | 51 (73,9) | 5(55,5) |
| - csDMARD | 16 (94,1) | 22 (91,7) | 11 (91,7) | 20 (87,0) | 5(83,3) | 63 (90,3) | 8(88,8) |
| - bDMARD | 4 (23,5) | 4 (16,7) | 2 (16,7) | 6 (26,1) | 1(16,6) | 16 (23,2) | 2(22,2) |
| - tsDMARD | 1 (5,8) | 2 (8,3) | 0 | 0 | 0 | 1 (1,4) | 0 |
| ESH* (mm/saat) | 26 (8,0-95,0) | 21,5 (2,0-98) | 23 (4-91) | 27,5 (4-116) | 28,5 (10-110) | 27 (2-118) | 21 (10-95) |
| CRP*(mg/dl) | 1,86 (0,24-11,7) | 0,9 (0,1-11,3) | 0,7 (0,2-12,4) | 1,2 (0,2-26,3) | 1,2 (0,3-10,3) | 1 (0,1-21,5) | 1,7 (0,3-8,1) |
| RF, n(%) | 12/15 (80) | 15/23 (65,2) | 50,0 | 14/21 (66,7) | 3/5 | 46/67 (66,7) | 6/8 (75,0) |
| anti-CCP, n(%) | 6/8 (75) | 10/15 (66,7) | 3/7 (42,9) | 13/17 (76,5) | ¾ | 36/51 (70,6) | 5/6 (83,3) |

DM:tip2 diyabetes mellitus, HT:hipertansiyon, HL:hiperlipidemi, KBH: kronik böbrek hastalığı, csDMARD:konvansiyonel DMARD, bDMARD:biyolojik DMARD, tsDMARD: targeted synthetic DMARD (hedefe yönelik sentetik DMARD), ESH:Eritrosit Sedimentasyon Hızı, CRP:C-reaktif protein,

RF:romatoid faktör, anti-CCP:anti-citrullinated peptide *Veriler ortanca değeri (en düşük-en yüksek) göstermektedir.

Tablo 4.11. Romatoid Artrit Hastalarında Seropozitifliği Göre Kraniovertebral Bileşke Tutulumu

| | Tüm Hastalar (%) | RF + n (%) | RF - n (%) | anti-CCP (+) n (%) | anti-CCP(-) n (%) | p1 | p2 |
|-------------------------------------|------------------|---------------|--------------|--------------------|-------------------|------|--------------|
| AAS (n=17) | 8,3 | 12/117 (10,2) | 4/80 (5,0) | 6/81 (7,4) | 3/61 (4,9) | 0.19 | 0.55 |
| VS (n=24) | 11,8 | 15/117 (12,8) | 8/80 (10,0) | 10/81 (12,3) | 5/61 (8,2) | 0.55 | 0.43 |
| SAS (n=12) | 5,9 | 6/117 (5,1) | 6/80 (7,5) | 3/81 (3,7) | 4/61 (6,6) | 0.50 | 0.44 |
| Odontoid proses patolojileri (n=69) | 33,8 | 46/117 (39,3) | 21/80 (26,3) | 36/81 (44,4) | 15/61 (24,6) | 0.06 | 0.015 |
| Odontoid pannus (n=37) | 18,1 | 23/117 (19,7) | 13/80 (16,3) | 18/81 (22,2) | 9/61 (14,8) | 0.54 | 0.26 |
| Odontoid rezorpsiyon (n=62) | 30,4 | 42/117 (35,9) | 19/80 (23,8) | 35/81 (43,2) | 14/61 (23,0) | 0.07 | 0.012 |

p1: RF+ vs RF-, p2:CCP+ vs CCP-. AAS: atlanto-aksiyal subluksasyon, VS: vertikal subluksasyon, SAS: subaksiyal subluksasyon

Tablo 4.12. Romatoid Artrit Hastalarında Cinsiyete Göre Kraniyoservikal Bileşke Tutulumu

| | Kadın n=166 | Erkek n=38 | p |
|-----------------------------|-------------|------------|--------------|
| AAS | 13 (7,8) | 4 (10,5) | 0.59 |
| VS | 21 (12.7) | 3 (7.9) | 0.41 |
| SAS | 11 (6.6) | 1 (2.6) | 0.35 |
| Odontoid proses tutulumu | 48 (28.9) | 21 (55.3) | 0.002 |
| Odontoid proses pannus | 24 (14.5) | 13 (34.2) | 0.004 |
| Odontoid proses rezorpsiyon | 44 (26.5) | 18 (47.4) | 0.012 |

AAS: atlanto-aksiyal subluksasyon, VS: vertikal subluksasyon, SAS: subaksiyal subluksasyon

4.2.2.1 Romatoid Artrit Hastalarında Atlanto-Aksiyal Subluksasyon

Tutulumu

Servikal MRG/BT değerlendirmesine göre 17 (%8,3) RA hastasında AAS saptandı. AAS tutulumu olan hastaların 13'ü kadındı (%76,5). 9 (%4,4) hastada anterior, 4 (%2) hastada posterior, 2'sinde (%1) rotasyonel ve 2'sinde (%1) lateral AAS saptandı. Görüntüleme yapıldığında ortalama hastalık süresi 12 yıldır (1-29). En sık görüntüleme nedeni 8 hastada (%47) hastalık tutulum şüphesiydi. AAS saptanan hastaların 5'inde (%29,4) spinal kord basısı görüldü. AAS olan ve olmayan hastalar arasındaki farklar Tablo 4.13'te verilmiştir. Tüm RA hastalarının atlantoaksiyal aralığı ortalama 1,4 (0,0-8,0) mm olarak hesaplandı. AAS olan hastaların atlantoaksiyal aralığı ise ortalama 3,15 (1,0-8,0) mm olarak hesaplandı.

92 hastanın konvansiyel grafisine ulaşıldı. Konvansiyonel grafide atlanto-aksiyal aralığın 3 mm üzerinde ölçüldüğü 3 (%3,3) hasta vardı. MRG/BT değerlendirmesinde bu hastaların AAA ortalama değeri 3,2 mm (1,5-8,0) olarak ölçüldü. Konvansiyonel grafide AAA mesafesi 3 mm üzerinde olan 3 hastanın MRG/BT görüntüleme bulgularına göre; 2'sinde AAS (%66,7), 2'sinde VS (%66,7), 1'inde SAS (%33,3), 2'sinde (%66,7) odontoid proses patolojisi görüldü. Konvansiyonel grafiye göre 63 hastada osteofit vardı, osteofitler 19 hastada küçük, 25 hastada orta, 35 hastada büyük boyuttaydı.

Tablo 4.13. AAS Olan ve Olmayan Hastaların Karşılaştırılması

| | AAS olan hastalar (n=17) | AAS olmayan hastalar (n=187) | P |
|----------------------------------|-----------------------------|---------------------------------|--------------|
| Kadın, n (%) | 13 (76,4,0) | 153 (81,8) | 0,59 |
| Tanı yaşı* | 49 (19,0-67,0) | 51 (18-88) | 0,38 |
| Hastalık süresi* | 11,5 (1,0-25,0) | 4,5 ((-5) – 39) | 0,022 |
| <i>Görüntüleme nedeni, n (%)</i> | | | 0,05 |
| - Hastalık tutulum şüphesi | 8 (47) | 23 (12,2) | |
| - Baş-boyun ağrısı | 3 (17,6) | 58 (30,9) | |
| - Diskopati-radikülopati | 4 (23,5) | 64 (34,0) | |
| - Travma | 0 | 17 (9,0) | |
| - Diğer/bilinmiyor | 2 (11,8) | 26 (13,8) | |
| <i>Komorbidite, n (%)</i> | | | |
| -DM | 4 (23,5) | 42 (22,5) | 0,93 |
| -HT | 10 (59) | 84 (44,7) | 0,25 |
| -HL | 1 (5,8) | 34 (18,1) | 0,20 |
| -KBH | 0 | 9 (4,8) | 0,35 |
| -Malignite | 0 | 14 (7,4) | 0,24 |
| -Diğer | 7 (41,2) | 84 (44,7) | 0,77 |
| <i>Sigara, n (%)</i> | | | 0,77 |
| - Hiç içmemiş | 6 (35,3) | 57 (30,3) | |
| - Aktif veya bırakmış | 5 (29,4) | 48 (25,5) | |
| - Bilinmiyor | 6 (35,3) | 83 (44,1) | |
| <i>İlaçlar, n (%)</i> | | | |
| -Glukokortikoid | 12 (70,5) | 130 (69,5) | 0,92 |
| -csDMARD | 16 (94,1) | 164 (87,7) | 0,43 |
| -bDMARD | 4 (23,5) | 36 (19,3) | 0,64 |
| -tsDMARD | 1 (5,8) | 3 (1,6) | 0,23 |
| ESH* (mm/saat) | 26 (8,0-95,0) | 17,0 (2-120) | 0,041 |
| CRP* (mg/dl) | 1,86 (0,24-11,7) | 0,6 (0,1-26,4) | 0,033 |
| RF, n(%) | 12/15 (80) | 106/182 (58,2) | 0,19 |
| anti-CCP, n(%) | 6/8 (75) | 76/134 (56,7) | 0,55 |
| RF ve/veya anti-CCP | 12/13 (84,6) | 122/160 (76,9) | 0,44 |

DM:tip 2 diabetes mellitus, HT:hipertansiyon, HL: hiperlipidemi, KBH: kronik böbrek hastalığı,; csDMARD:konvansiyonel DMARD, bDMARD: biyolojik DMARD, tsDMARD:targeted synthetic DMARD(hedefe yönelik sentetik DMARD, ESH:Eritrosit Sedimetasyon Hızı, CRP:C-reaktif protein,

RF:romatoid faktör, anti-CCP:anti-citrullinated peptide

*Veriler ortanca değer (en düşük-en yüksek) olarak verilmiştir.

Romatoid artrit hastalarında AAS ile ilişkili faktörlerin araştırılması için yapılan çok değişkenli analizde hastalık süresi (her bir birim artış için) (OR (%95 Güven Aralığı [GA]): 1,052 (1,002-1,105); p=0,043), ESH (her bir birim artış için) (1,019 [0,999-1,039]; p=0,057) bağımsız olarak ilişkili bulunmuştur (Tablo 4.14).

Tablo 4.14. Romatoid Artrit Hastalarında AAS ile İlişkili Faktörlerin Çok Değişkenli Analiz ile Değerlendirilmesi

| Değişken | Tek değişkenli | | | Çok değişkenli | | |
|-----------------|----------------|-------------------|-------|----------------|-------------------|-------|
| | Odds Oranı | %95 Güven Aralığı | p | Odds Oranı | %95 Güven Aralığı | p |
| Hastalık süresi | 1,059 | 1,008-1,112 | 0,022 | 1,052 | 1,002-1,105 | 0,043 |
| ESH | 1,020 | 1,002-1,039 | 0,029 | 1,019 | 0,999-1,039 | 0,057 |

ESH:eritrosit sedimentasyon hızı

4.2.2.2. Romatoid Artrit Hastalarında Vertikal Subluksasyon Tutulumu

RA tanılı 24 hastada (%11,8) VS görüldü. Chamberlain çizgisi üzerinde kalan odontoid proses uzunluğu ortanca 5,25 (3,4-12,3) mm olarak saptandı.VS olan hastaların 6/24'ünde (%25,0) beyin sapı basısı tespit edildi. VS olan ve olmayan hastaların karşılaştırılması Tablo 4.15'te verilmiştir.

Tablo 4.15. Vertikal Subluksasyonu Olan ve Olmayan Hastaların Karşılaştırılması

| | VS (+) (n=24) | VS (-) (n=180) | p |
|----------------------------------|----------------|----------------|--------------|
| Kadın, n (%) | 21 (87,5) | 145 (80,6) | 0,41 |
| Tanı yaşı* | 50 (37-72) | 51 (18-88) | 0,43 |
| Hastalık süresi* | 5 ((-2) – 30) | 5 ((-5) – 39) | 0,29 |
| <i>Görüntüleme nedeni, n (%)</i> | | | 0,001 |
| - Hastalık tutulum şüphesi | 9 (37,5) | 21 (11,7) | |
| - Baş-boyun ağrısı | 11 (45,8) | 50 (27,8) | |
| - Diskopati-radikülopati | 2 (8,3) | 66 (36,7) | |
| - Travma | 0 | 17 (9,4) | |
| - Diğer/bilinmiyor | 2 (8,3) | 26 (14,4) | |
| <i>Komorbidite, n (%)</i> | | | |
| -DM | 5 (21,7) | 41 (22,8) | 0,91 |
| -HT | 11 (45,8) | 82 (45,6) | 0,98 |
| -HL | 3 (12,5) | 32 (17,8) | 0,52 |
| -KBH | 0 | 9 (5,0) | 0,26 |
| -Malignite | 0 | 14 (7,8) | 0,15 |
| -Diğer | 12 (50,0) | 79 (43,9) | 0,57 |
| <i>Sigara, n (%)</i> | | | 0,54 |
| - Hiç içmemiş | 8 (33,3) | 54 (30,0) | |
| - Aktif veya bırakmış | 4 (16,7) | 49 (27,2) | |
| - Bilinmiyor | 12 (50,0) | 77 (42,8) | |
| <i>İlaçlar, n (%)</i> | | | |
| -Glukokortikoid | 17 (70,8) | 124 (69,3) | 0,87 |
| -csDMARD | 22 (91,7) | 157 (87,7) | 0,57 |
| -bDMARD | 4 (16,7) | 35 (19,6) | 0,74 |
| -tsDMARD | 2 (8,3) | 2 (1,1) | 0,017 |
| ESH* (mm/saat) | 21,5 (2-98) | 17 (2-120) | 0,11 |
| CRP* (mg/dl) | 0,9 (0,1-11,4) | 0,6 (0,1-26,4) | 0,28 |
| RF, n(%) | 15/23 (65,2) | 102/174 (58,6) | 0,54 |
| anti-CCP, n(%) | 10/15 (66,7) | 71/127 (55,9) | 0,43 |
| RF ve/veya anti-CCP | 18/21 (85,7) | 116/152 (76,3) | 0,33 |

DM:tip 2 diabetes mellitus, HT:hipertansiyon, HL: hiperlipidemi, KBH: kronik böbrek hastalığı; csDMARD:konvansiyonel DMARD, bDMARD: biyolojik DMARD, tsDMARD:targeted synthetic DMARD(hedefe yönelik sentetik DMARD),

ESH:Eritrosit Sedimentasyon Hızı, CRP:C-reaktif protein,

RF:romatoid faktör, anti-CCP:anti-citrullinated peptide

*Veriler ortanca değer (en düşük-en yüksek) olarak verilmiştir.

4.2.2.3. Romatoid Artrit Hastalarında Odontoid Proses Tutulumu

69/204 (%33,8) RA hastasında odontoid proses patolojisi saptandı. Bunların 62/204'ünde (%30,4) odontoid proseste rezorpsiyon, 37'sinde (% 18,1) odontoid proseste pannus görüldü. Odontoid proseste rezorpsiyon olan hastalar daha sıklıkla

erkek cinsiyetteydi, akut faz yanıtları daha yüksekti ve anti-CCP pozitifliği daha sık görülmekteydi (Tablo 4.16). Odontoid proste pannus olan hastalarda erkek cinsiyet daha sıktı, akut faz daha yüksekti. Önemli olarak odontoid proste pannus olan hastalarda AAS daha sıktı (%24,3 vs %4.2, $p<0,001$).

Tablo 4.16. Odontoid Proses Rezorpsiyon ve Pannus Olan ve Olmayan Hastaların Karşılaştırılması

| | Odontoid rezorpsiyon(+) n=62 | Odontoid rezorpsiyon (-) n=142 | <i>p</i> | Odontoid pannus (+) n=37 | Odontoid pannus (-) n=167 | <i>p</i> |
|----------------------------------|------------------------------|--------------------------------|------------------|--------------------------|---------------------------|------------------|
| Kadın, n (%) | 44 (71,0) | 122 (85,9) | 0,012 | 24 (67,9) | 142 (85,0) | 0,004 |
| Tanı yaşı* | 53 (19-76) | 49 (18-88) | 0,17 | 58 (19-88) | 49 (18-85) | 0,017 |
| Hastalık süresi* | 5,5 ((-5) – 37) | 5 ((-5) – 39) | 0,50 | 4 ((-5) - 37) | 5 ((-5) – 39) | 0,63 |
| <i>Görüntüleme nedeni, n (%)</i> | | | 0,33 | | | 0,13 |
| - Hastalık tutulum şüphesi | 14 (22,6) | 16 (11,3) | | 9 (24,3) | 21 (12,6) | |
| - Baş-boyun ağrısı | 16 (25,8) | 45 (31,7) | | 10 (27,0) | 51 (30,5) | |
| - Diskopati-radikülopati | 21 (33,9) | 47 (33,1) | | 14 (37,8) | 54 (32,3) | |
| - Travma | 3 (4,8) | 14 (9,9) | | 1 (2,7) | 16 (9,6) | |
| - Diğer/bilinmiyor | 8 (12,9) | 20 (14,1) | | 3 (8,1) | 25 (15,0) | |
| <i>Komorbidite, n (%)</i> | | | | | | |
| -DM | 12 (19,4) | 34 (24,1) | 0,46 | 37 (100) | 161 (96,4) | 0,60 |
| -HT | 32 (51,6) | 61 (43,0) | 0,25 | 10 (27,0) | 36 (21,7) | 0,48 |
| -HL | 9 (14,5) | 26 (18,3) | 0,51 | 21 (56,8) | 72 (43,1) | 0,13 |
| -KBH | 2 (3,2) | 7 (4,9) | 0,59 | 4 (10,8) | 31 (18,6) | 0,26 |
| -Malignite | 3 (4,8) | 11 (7,7) | 0,56 | 0 | 9 (5,4) | 0,37 |
| -Diğer | 27 (43,5) | 64 (45,1) | 0,84 | 2 (5,4) | 12 (7,2) | 0,97 |
| | | | | 15 (40,5) | 76 (45,5) | 0,58 |
| <i>Sigara, n (%)</i> | | | 0,60 | | | 0,08 |
| - Hiç içmemiş | 18 (29,0) | 44 (31,0) | | 8 (21,6) | 54 (32,3) | |
| - Aktif veya bırakmış | 19 (30,6) | 34 (23,9) | | 15 (40,5) | 38 (22,8) | |
| - Bilinmiyor | 25 (40,3) | 64 (45,1) | | 14 (37,8) | 75 (44,9) | |
| <i>İlaçlar, n (%)</i> | | | | | | |
| -Glukokortikoid | 45 (72,6) | 96 (68,1) | 0,52 | 28 (75,7) | 113 (68,1) | 0,36 |
| -csDMARD | 57 (91,9) | 122 (86,5) | 0,27 | 36 (89,2) | 146 (88,0) | 0,83 |
| -bDMARD | 15 (24,2) | 24 (17,0) | 0,23 | 7 (18,9) | 32 (19,3) | 0,96 |
| -tsDMARD | 1 (1,6) | 3 (2,1) | 0,81 | 1 (2,7) | 3 (1,8) | 0,72 |
| ESH* (mm/saat) | 27,0 (2-120) | 16 (2-98) | <0,001 | 32 (2-120) | 16 (2-119) | <0,001 |

Tablo 4.16. (Devam) Odontoid Proses Rezorpsiyon ve Pannus Olan ve Olmayan Hastaların Karşılaştırılması

| | Odontoid rezorpsiyon(+) n=62 | Odontoid rezorpsiyon (-) n=142 | <i>p</i> | Odontoid pannus (+) n=37 | Odontoid pannus (-) n=167 | <i>p</i> |
|---------------------|------------------------------|--------------------------------|--------------|--------------------------|---------------------------|------------------|
| CRP* (mg/dl) | 1,0 (0,1-21,5) | 0,5 (0,1-26,4) | 0,002 | 1,5 (0,2-11,7) | 0,6 (0,1-26,4) | 0,004 |
| RF, n(%) | 42/61 (68,9) | 75/136 (55,1) | 0,07 | 23/36 (63,9) | 94/161 (58,4) | 0,54 |
| anti-CCP, n(%) | 35/49 (71,4) | 46/93 (49,5) | 0,012 | 18/27 (66,7) | 63/115 (54,8) | 0,26 |
| RF ve/veya anti-CCP | 48/56 (85,7) | 86/117 (73,5) | 0,07 | 26/32 (81,3) | 108/141 (76,6) | 0,57 |
| AAS tutulumu | 8 (12,9) | 8 (5,6) | 0,09 | 9 (24,3) | 7 (4,2) | <0,001 |
| VS tutulumu | 7 (11,3) | 17 (12,0) | 0,89 | 7 (18,9) | 17 (10,2) | 0,14 |
| SAS tutulumu | 3 (4,8) | 9 (6,3) | 0,68 | 3 (8,1) | 8 (5,4) | 0,53 |

*Veriler ortanca değer (en düşük-en yüksek) olarak verilmiştir.

DM:tip2 diabetes mellitus, HT:hipertansiyon, HL:hiperlipidemi, KBH:kronik böbrek hastalığı; csDMARD:konvansiyonel DMARD, bDMARD:biyolojik DMARD, tsDMARD:targeted synthetic DMARD(hedefe yönelik sentetik DMARD) AAS:atlanto-aksiyal subluksasyon,VS:vertical subluksasyon,SAS: subaksiyal subluksasyon, ESH:Eritrosit Sedimentasyon Hızı, CRP:C-reaktif protein, RF:romatoid faktör, anti-CCP:anti-citrullinated peptide

Romatoid artrit hastalarında odontoid proses tutulumu ile ilişkili faktörlerin araştırılması için yapılan çok değişkenli analizde “referans kadın cinsiyet” (OR (%95 Güven Aralığı [GA]): 2,934 (1,142-7,539); p=0,025), CRP (her birim artış için) (1,118 [1,010-1,237]); p=0,031), anti-CCP pozitifliği (2,748 [1,262-5,984]; p=0,011) bağımsız olarak ilişkili bulunmuştur (Tablo 4.17).

Tablo 4.17. RA Hastalarında Odontoid Proses Tutulumu ile İlişkili Faktörlerin Çok Değişkenli Analiz ile Değerlendirilmesi

| Değişken | Tek değişkenli | | | Çok değişkenli | | |
|---------------------------|----------------|-------------------|-------|----------------|-------------------|-------|
| | Odds Oranı | %95 Güven Aralığı | p | Odds Oranı | %95 Güven Aralığı | p |
| Tanı yaşı | 1,021 | 1,000-1,043 | 0,049 | --- | --- | --- |
| Cinsiyet (referans kadın) | 3,037 | 1,475-6,252 | 0,003 | 2,934 | 1,142-7,539 | 0,025 |
| C-reaktif protein | 1,106 | 1,020-1,198 | 0,014 | 1,118 | 1,010-1,237 | 0,031 |
| anti-CCP pozitifliği | 2,453 | 1,183-5,087 | 0,016 | 2,748 | 1,262-5,984 | 0,011 |

4.2.2.4. Romatoid Artrit Hastalarında Subaksiyal Subluksasyon

Tutulumu

Hastaların 12'sinde (%5,9) SAS saptandı. SAS saptanan hastaların 3'ünde spinal kord basısı görüldü. SAS olan ve olmayan hastalar arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı.

4.2.2.5. Romatoid Artrit Hastalarında Atlanto-aksiyal Eklem ve Atlanto-oksipital Eklem Tutulumları

23 hastada (%12,4) atlanto-aksiyal eklem patolojisi vardı. Bunların 2'sinde (%1) eklemde genişleme, 6'sında (%3) daralma, 15'inde (%8,1) sıvı, 6'sında (%3) sinovit saptandı. RA hastalarının 6'sında (%3) atlanto-oksipital eklem patolojisi görüldü. Bunların 2'sinde (%1) eklem aralığında daralma, 3'ünde (%1,6) sıvı artışı, 1'inde sinovit (%0,05) şeklindeydi.

4.3. Ankilozan Spondilit Bulgular

4.3.1. Ankilozan Spondilit Genel Bulgular

Çalışmaya alınan AS tanılı hastaların 124/200'ü (%62) kadındı ve ortalama tanı yaşı 38'di (32-47). Hastalara görüntüleme yapıldığında ortalama hastalık süresi 4 yıl olarak görüldü. Tanıdan en erken 4 yıl önce, tanıdan en geç 35 yıl sonra görüntüleme yapılmıştı. En sık görüntüleme sebebi baş-boyun ağrısı olarak tespit edildi (%35) (Tablo 4.18).

12/200 (%6,0) hastada tanıdan önce görüntüleme yapılmıştı. 1 hastada VS, 2 hastada odontoid prosteze rezorpsiyon tespit edildi. VS olan hastaya diskopati-radikülopati sebebiyle görüntüleme yapılmıştı ve hastaya 1 yıl sonra AS tanısı konuldu. Odontoid prosteze rezorpsiyon olan hastalardan birine baş-boyun ağrısı sebebiyle görüntüleme yapılmıştı ve hastaya 2 yıl sonra AS tanısı konuldu. Diğer hastaya diskopati-radikülopati sebebiyle görüntüleme yapılmıştı ve 1 yıl sonra tanı konuldu.

4.3.2. Ankilozan Spondilit Kranioservikal Bileşke Tutulumu

Çalışmaya alınan 200 AS tanılı hastanın 53'ünde (%26,5) kranioservikal bileşke tutulum saptandı. AS hastalarının 24'ünde (%12) odontoid proses patolojisi, 20'sinde (%10,0) VS, 13'ünde (%6,5) atlanto-aksiyal eklem patolojileri, 10'unda (%5) AAS, 4'ünde (%2,0) SAS, 3'ünde (%1,5) atlanto-oksipital eklem patolojileri, 3'ünde (%4,4) C2 sinir kökü patolojisi, 3'ünde (%1,5) ise vertebral arter basısı vardı. 16 hastada (%8) birden fazla tutulum tipi saptandı. 1 hastada AAS ve SAS, 2 hastada AAS ve VS, 1 hastada VS ve SAS görüldü. Kranioservikal bileşke tutulumu olan 53 hastanın yalnız birinde (%1,9) spinal kord basısı vardı. Spinal kord basısı olan hastada hem AAS hem SAS saptandı.

Herhangi bir kranioservikal bileşke tutulumu olan ve olmayan hastaların özellikleri Tablo 4.18'de verilmiştir. Tutulum olan hastaların 25/53'ü erkekti (%47,2) ve tutulumu olmayan hastalara göre cinsiyet açısından fark yoktu ($p=0,11$). Tutulumu saptanan hastaların medyan tanı yaşı 39'du (19-73). Kranioservikal bileşke tutulumu olan 15/53 hastanın (%28,3) görüntüleme yapılma sebebi baş-boyun ağrısıydı. İkinci en sık neden diskopati-radikülopatiydi (%22,6). Kranioservikal tutulum alt tiplerine göre hastaların klinik ve laboratuvar bulgularının dağılımı Tablo 4.19'da verilmiştir.

AS hastalarında odontoid proses patolojileri, erkek cinsiyette daha sıklıkla (%18,4 vs %8,1, $p=0,029$) (Tablo 4.20).

Tablo 4.18. Kraniyoservikal Tutulum Varlığına göre Ankilozan Spondilit Hastalarının Genel Özellikleri

| | Tüm AS hastaları (n=200) | Tutulum (+) (n=53) | Tutulum (-) (n=147) | <i>p</i> |
|---------------------------------|--------------------------|--------------------|---------------------|----------|
| Kadın, n,(%) | 124 (62,0) | 28 (52,8) | 96 (65,3) | 0,11 |
| Tanı yaşı* | 38 (32-47) | 39 (19-73) | 38 (16-76) | 0,08 |
| Hastalık süresi* | 4 ((-4) – 35) | 4 ((-2) – 30) | 4 ((-4) – 35) | 0,58 |
| <i>Görüntüleme nedeni, n(%)</i> | | | | 0,21 |
| - Hastalık tutulum şüphesi | 43 (21,5) | 10 (18,9) | 33 (22,4) | |
| - Baş-boyun ağrısı | 70 (35,0) | 15 (28,3) | 55 (37,4) | |
| - Diskopati-radikülopati | 47 (23,5) | 12 (22,6) | 35 (23,8) | |
| - Travma | 19 (9,5) | 9 (17,0) | 10 (6,8) | |
| - Diğer/bilinmiyor | 21 (10,5) | 7 (13,2) | 14 (9,6) | |
| <i>Komorbidite, n(%)</i> | | | | |
| -DM | 20/199 (10,1) | 7 (13,5) | 13 (8,8) | 0,34 |
| -HT | 46/199 (23,1) | 18 (34,6) | 28 (19,0) | 0,02 |
| -HL | 31/199 (15,7) | 7 (13,5) | 24 (16,4) | 0,61 |
| -KBH | 3/199 (1,5) | 2 (3,8) | 1 (0,7) | 0,11 |
| -Malignite | 5/199 (2,5) | 1 (1,9) | 4 (2,7) | 0,75 |
| -Diğer | 133/199 (67,2) | 31 (60,8) | 102 (69,4) | 0,26 |
| <i>Sigara, n(%)</i> | | | | 0,41 |
| - Hiç içmemiş | 54 (27,0) | 11 (20,8) | 43 (29,3) | |
| - Aktif veya bırakmış | 78 (39,0) | 24 (45,3) | 54 (36,7) | |
| - Bilinmiyor | 68 (34,0) | 18 (34,0) | 50 (34,0) | |
| <i>İlaçlar, n(%)</i> | | | | |
| -Glukokortikoid | 25/196 (12,8) | 9 (18,0) | 16 (11,0) | 0,20 |
| -csDMARD | 150/196 (76,5) | 35/50 (70,0) | 115/146 | 0,21 |
| -bDMARD | 72/196 (36,7) | 19/50 (38,0) | (78,8) | 0,83 |
| | | | 53/146 (36,3) | |
| ESH*(mm/saat) | 11(2-81) | 11,0 (2,0-68,0) | 11,0 (2,0-81,0) | 0,58 |
| CRP*(mg/dl) | 0,5(0,1-16,2) | 0,6 (0,1-10,7) | 0,5 (0,1-16,2) | 0,80 |

DM:tip 2 diabetes mellitus, HT:hipertansiyon, HL: hiperlipidemi, KBH: kronik böbrek hastalığı; csDMARD:konvansiyonel DMARD, bDMARD: biyolojik DMARD, ESH:Eritrosit Sedimentasyon Hızı, CRP:C-reaktif protein,

RF:romatoid faktör, anti-CCP:anti-citrullinated peptide

*Veriler ortanca değer (en düşük-en yüksek) olarak verilmiştir.

Tablo 4.19. Ankilozan Spondilit Hastalarında Farklı Kranioservikal Tutulumlara Göre Genel Özellikler

| | AAS (n=10) | VS (n=20) | SAS (n=4) | AA Eklem pat. (n=13) | AO Eklem pat. (n=3) | Odontoid Proses pat. (n=24) | Diğer (n=3) |
|---------------------------------|----------------|---------------|----------------|----------------------|---------------------|-----------------------------|---------------|
| Kadın, n(%) | 6 (60,0) | 11 (55,0) | 1(25,0) | 6 (46,2) | 1(33,3) | 10 (41,7) | 1(33,3) |
| Tanı yaşı* | 35 (22-60) | 46 (19-73) | 37 (29-45) | 38 (22-57) | 36 (22-40) | 38 (18-63) | 31,5 (28-35) |
| Hastalık süresi* | 4 (0-10) | 6 ((-1) – 30) | 2,5 ((-1) – 4) | 4 (0-30) | 6 (0-30) | 4 ((-2) – 26) | 7 (4-10) |
| <i>Görüntüleme nedeni, n(%)</i> | | | | | | | |
| - Hastalık tutulum şüphesi | 3 (30,0) | 4 (20,0) | 1(25,0) | 3 (23,1) | 1(33,3) | 6 (25,0) | 1(33,3) |
| - Baş-boyun ağrısı | 1 (10,0) | 4 (20,0) | 1(25,0) | 2 (15,4) | 0 | 9 (37,5) | 0 |
| - Diskopati-radikülopati | 2 (20,0) | 2 (10,0) | 2(50,0) | 3 (23,1) | 2(66,6) | 6 (25,0) | 1(33,3) |
| - Travma | 1 (10,0) | 9 (45,0) | 0 | 1 (7,7) | 0 | 0 | 1(33,3) |
| - Diğer/bilinmiyor | 3 (20,0) | 1 (5,0) | 0 | 4 (30,8) | 0 | 3 (12,5) | 0 |
| <i>Komorbidite, n(%)</i> | | | | | | | |
| -DM | 1 (10,0) | 3 (15,0) | 0 | 3 (23,1) | 0 | 2/23 (8,7) | 1(33,3) |
| -HT | 2 (20,0) | 9 (45,0) | 0 | 3 (23,1) | 0 | 7/23 (30,4) | 0 |
| -HL | 0 | 4 (20,0) | 0 | 1 (7,7) | 0 | 2/23 (8,7) | 0 |
| -KBH | 0 | 2 (10,0) | 0 | 0 | 0 | 1/23 (4,3) | 0 |
| -Malignite | 0 | 1 (5,0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| -Diğer | 7 (70,0) | 9/19 (47,4) | 4(100) | 8 (61,5) | 3(100) | 16/23 (69,6) | 1(33,3) |
| <i>Sigara, n(%)</i> | | | | | | | |
| - Hiç içmemiş | 4 (40,0) | 3 (15,0) | 0 | 2 (15,4) | 0 | 3 (12,5) | 0 |
| - Aktif veya bırakmış | 2 (20,0) | 11 (55,0) | 2(50) | 4 (30,8) | 0 | 14 (58,3) | 0 |
| - Bilinmiyor | 4 (40,0) | 6 (30,0) | 2(50) | 7 (53,8) | 3(100) | 7 (29,2) | 3(100) |
| <i>İlaçlar, n(%)</i> | | | | | | | |
| -Glukokortikoid | 4/9 (44,4) | 3/19 (15,8) | 1(25) | 2 (15,4) | 0 | 3/23 (13,0) | 1(33,3) |
| -csDMARD | 8/9 (88,9) | 14/19 (73,7) | 1(25) | 8 (61,5) | 1(33,3) | 14/23 (60,9) | 1(33,3) |
| -bDMARD | 5/9 (55,6) | 7/19 (36,8) | 2(50) | 5 (38,5) | 1(33,3) | 10/23 (43,5) | 2(66,6) |
| ESH*(mm/saat) | 31,5 (6-68) | 14 (2-49) | 6,5 (2-45) | 13 (3-57) | 11 (8-13) | 9 (2-47) | 18 (7-45) |
| CRP* (mg/dl) | 0,8 (0,3-10,7) | 0,6 (0,1-3,7) | 0,5 (0,3-7,1) | 0,7 (0,3-7,1) | 0,4 (0,3-3,3) | 0,5 (0,2-8,4) | 0,7 (0,3-7,1) |

AA pat.:atlanto-aksiyal eklem patolojileri, AO pat.:atlanto-oksipital eklem patolojileri,AAS:atlantoaksiyal sublüksasyon, VS:vertikal sublüksasyon, SAS:subaksiyal sublüksasyon, DM:tip2 diyabetes mellitus, HT:hipertansiyon, HL:hiperlipidemi, KBH: kronik böbrek hastalığı, csDMARD:konvansiyonel DMARD, bDMARD:biyolojik DMARD, ESH:Eritrosit Sedimentasyon Hızı, CRP:C-reaktif protein

*Veriler ortanca değeri (en düşük-en yüksek) göstermektedir.

Tablo 4.20. Ankilozan Spondilit Hastalarında Cinsiyete Göre Kranioservikal Bileşke Tutulumu

| | Tüm hastalar n=200 | Kadın n=124 | Erkek n=76 | p |
|------------------------------------|--------------------|-------------|------------|--------------|
| AAS, n (%) | 10 (5,0) | 6 (4,8) | 4 (5,3) | 0,89 |
| VS, n (%) | 20 (10,2) | 11(8,9) | 9 (12,3) | 0,44 |
| SAS, n (%) | 4 (2,0) | 1(0,8) | 3 (3,9) | 0,124 |
| Odontoid proses tutulumu, n (%) | 24 (12,0) | 10(8,1) | 14 (18,4) | 0,029 |
| Odontoid proses pannus | 9 (4,5) | 3(2,4) | 6 (7,9) | 0,07 |
| Odontoid proses rezorpsiyon, n (%) | 19 (9,5) | 10 (8,1) | 9 (11,8) | 0,38 |

AAS:atlanto-aksiyal subluksasyon, VS:vertical subluksasyon, SAS:subaksiyal subluksasyon

4.3.2.1. Ankilozan Spondilit Hastalarında Atlanto-aksiyal Subluksasyon Tutulumu

10/200 hastada (%5) AAS saptandı. 3/200 hastada (%1,5) anterior AAS, 4/200 hastada (%2) posterior AAS, 1/200 hastada (%0,5) lateral AAS ve 2/200 hastada (%1) rotasyonel AAS olduğu görüldü. Hastaların 6'sı (%60) kadındı. Görüntüleme yapıldığında ortanca hastalık süresi 4 yıldır (0-10) ve 3 hastaya (%30) hastalık tutulum şüphesiyle görüntüleme yapılmıştı (Tablo 4.21). Tüm AS hastalarının atlantoaksiyal aralığı 1,0 (0-6,0) mm olarak hesaplandı. aAAS olan 3 hastanın ortanca atlantoaksiyal aralığı 4,5 (5,7-6,0) mm hesaplandı. Tüm AAS gelişen hastalarda ise bu değer ortanca 1,5 (1,0-6,0) mm idi.

96 hastanın konvansiyonel servikal grafisi vardı. Bu hastaların atlantoaksiyal aralıkları ortanca 1,7 (0,7-3,8) mm olarak ölçüldü. 2 hastada konvansiyonel grafide AAA \geq 3 mm görüldü ancak bu hastaların MRG/BT değerlendirmelerinde AAA <3 mm olarak görüldü ve AAS saptanmadı. Konvansiyonel grafisi olan hastaların servikal mSASSS ortanca değeri 0 (0-24) olarak hesaplandı. 20/96 (%20,8) hastada osteofit, 16/96 (%16,6) hastada sindesmofit, 11/96 (%11,5) hastada köprüleşme, 5/96 (%5,2) hastada bambu kamışı görünümü saptandı.

AAS sebebiyle yalnız bir hastada spinal kord basısı saptandı. Aynı hastada eş zamanlı SAS sebebiyle spinal kord basısı da tespit edildi.

Tablo 4.21. Ankilozan Spondilit Hastalarında AAS Olan ve Olmayan Hastaların Karşılaştırılması

| | AAS (+) (n=10) | AAS (-) (n=190) | p |
|----------------------------------|-------------------|--------------------|--------------|
| Kadın, n (%) | 6 (60,0) | 118 (62,1) | 0,68 |
| Tanı yaşı* | 35 (22-60) | 38 (16-76) | 0,76 |
| Hastalık süresi* | 4 (0-10) | 4 ((-4) – 35) | 0,75 |
| <i>Görüntüleme nedeni, n (%)</i> | | | 0,22 |
| - Hastalık tutulum şüphesi | 3 (30,0) | 40 (21,1) | |
| - Baş-boyun ağrısı | 1 (10,0) | 69 (36,3) | |
| - Diskopati-radikülopati | 2 (20,0) | 45 (23,7) | |
| - Travma | 1 (10,0) | 18 (9,5) | |
| - Diğer/bilinmiyor | 3 (20,0) | 18 (9,5) | |
| <i>Komorbidite, n (%)</i> | | | |
| -DM | 1 (10,0) | 19 (10,1) | 0,99 |
| -HT | 2 (20,0) | 44 (23,3) | 0,81 |
| -HL | 0 | 31 (16,5) | 0,16 |
| -KBH | 0 | 3 (1,6) | 0,69 |
| -Malignite | 0 | 5 (2,6) | 0,60 |
| -Diğer | 7 (70,0) | 126 (67,0) | 0,85 |
| <i>Sigara, n (%)</i> | | | 0,42 |
| - Hiç içmemiş | 4 (40,0) | 50 (26,3) | |
| - Aktif veya bırakmış | 2 (20,0) | 76 (40,0) | |
| - Bilinmiyor | 4 (40,0) | 64 (33,7) | |
| <i>İlaçlar, n (%)</i> | | | |
| -Glukokortikoid | 4/9 (44,4) | 21/187 (11,2) | 0,004 |
| -csDMARD | 8/9 (88,9) | 142/187 (75,9) | 0,37 |
| -bDMARD | 5/9 (55,6) | 67/187 (35,8) | 0,23 |
| ESH* | 31,5 (6-68) | 11 (2-81) | 0,042 |
| CRP* | 0,8 (0,3-10,7) | 0,5 (0,1-16,2) | 0,053 |

AAS:atlanto-aksiyal subluksasyon, DM:tip 2 diabetes mellitus, HT:hipertansiyon, HL:hiperlipidemi, KBH:kronik böbrek hastalığı,; csDMARD:konvansiyonel DMARD, bDMARD: biyolojik DMARD, ESH:Eritrosit Sedimentasyon Hızı, CRP:C-reaktif protein

*Veriler ortanca değer (en düşük-en yüksek) olarak verilmiştir.

4.3.2.2. Ankilozan Spondilit Hastalarında Vertikal Subluksasyon

Tutulumu

AS hastalarının 20/200'ünde (%10) vertikal subluksasyon saptandı. Vertikal subluksasyon saptanan hastaların hiçbirinde beyin sapı basısı görülmedi. VS saptanan hastaların ortanca tanı yaşı 46 (19-73) olarak görüldü. AS tanısı konulduktan ortanca 6 yıl sonra görüntüleme yapılmıştı. 4 hastaya hastalık tutulum

şüphesiyle, 4 hastaya baş-boyun ağrısı sebebiyle, 2 hastaya diskopati-radikülopati sebebiyle ve 9 hastaya travma sebebiyle görüntüleme yapılmıştı (Tablo 4.22)

Tablo 4.22. Vertikal Subluksasyon Olan ve Olmayan Hastaların Karşılaştırılması

| | VS (+) (n=20) | VS (-) (n=177) | p |
|----------------------------------|---------------|----------------|------------------|
| Kadın, n (%) | 11 (55,0) | 113 (63,8) | 0,44 |
| Tanı yaşı* | 46 (19-73) | 38 (16-76) | 0,043 |
| Hastalık süresi* | 6 ((-1) – 30) | 4 ((-4) – 35) | 0,24 |
| <i>Görüntüleme nedeni, n (%)</i> | | | <0,001 |
| - Hastalık tutulum şüphesi | 4 (20,0) | 37 (20,9) | |
| - Baş-boyun ağrısı | 4 (20,0) | 65 (36,7) | |
| - Diskopati-radikülopati | 2 (10,0) | 45 (25,4) | |
| - Travma | 9 (45,0) | 10 (5,6) | |
| - Diğer/bilinmiyor | 1 (5,0) | 20 (11,3) | |
| <i>Komorbidite, n (%)</i> | | | |
| -DM | 3 (15,0) | 17 (9,7) | 0,46 |
| -HT | 9 (45,0) | 37 (21,0) | 0,017 |
| -HL | 4 (20,0) | 27 (15,4) | 0,60 |
| -KBH | 2 (10,0) | 1 (0,6) | 0,028 |
| -Malignite | 1 (5,0) | 4 (2,3) | 0,46 |
| -Diğer | 9 (47,4) | 121 (68,8) | 0,06 |
| <i>Sigara, n (%)</i> | | | 0,23 |
| - Hiç içmemiş | 3 (15,0) | 51 (28,8) | |
| - Aktif veya bırakmış | 11 (55,0) | 65 (36,7) | |
| - Bilinmiyor | 6 (30,0) | 61 (34,5) | |
| <i>İlaç, n (%)</i> | | | |
| -Glukokortikoid | 3/19 (15,8) | 22 (12,6) | 0,70 |
| -csDMARD | 14/19 (73,7) | 134 (77,0) | 0,75 |
| -bDMARD | 7/19 (36,8) | 62/174 (35,6) | 0,91 |
| ESH* (mm/saat) | 14 (2-49) | 11 (2-81) | 0,35 |
| CRP* (mg/dl) | 0,6 (0,1-3,7) | 0,5 (0,1-16,2) | 0,55 |

VS: vertikal subluksasyon, DM: tip 2 diabetes mellitus, HT: hipertansiyon, HL: hiperlipidemi, KBH: kronik böbrek hastalığı,; csDMARD: konvansiyonel DMARD, bDMARD: biyolojik DMARD, ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı, CRP: C-reaktif protein

*Veriler ortanca değer (en düşük-en yüksek) olarak verilmiştir.

4.3.2.3. Ankilozan Spondilit Hastalarında Odontoid Proses ve Subaksiyal Subluksasyon Tutulumu

Çalışmaya dahil edilen AS tanı hastaların 24/200'ünde (%12) odontoid proses patolojisi saptandı. 19/200 hastada (%9,5) odontoid rezorpsiyon görülürken, 9/200 hastada (%4,5) odontoid pannus saptandı. Odontoid rezorpsiyon ve pannus alt gruplarında patoloji olan ve olmayan hastalar arasında fark saptanmadı. Ancak odontoid proses tutulumu erkek cinsiyette daha fazla görüldü (%18,4 vs %8,1,

p=0,029). 4 hastada (%2) SAS saptanmış olup yalnız 1 hastada SAS'a bağlı spinal kord basısı vardı.

4.4. Psöriatik Artrit Bulgular

4.4.1. Psöriatik Artrit Genel Bulgular

Çalışmaya alınan hastaların 45/55'i (%81,8) kadındı ve ortanca tanı yaşı 45'ti (35-52). Hastalara görüntüleme yapıldığında ortanca hastalık süresi 2 yıl olarak görüldü. Tanı konulmadan en erken görüntüleme 7 yıl önce, tanı konulduktan en geç 35 yıl sonra görüntüleme yapılmıştı. En sık görüntüleme sebebi hastalık tutulum şüphesiydi (%30,9).

9/55 (%16,6) hastaya görüntüleme yapıldıktan sonra tanı konulmuştu. 1 hastada VS, odontoid proste pannus ve rezorpsiyon saptandı. Hastaya baş-boyun ağrısı sebebiyle görüntüleme yapılmıştı ve 2 yıl sonra PsA tanısı kondu.

4.4.2. Psöriatik Artrit Kranioservikal Bileşke Tutulumu

Çalışmaya dahil edilen 55 PsA hastasının 10'unda (%18,2) tutulum saptandı. 6/55 hastada (%10,9) VS, 2'şer hastada (%3,6) AAS, odontoid proses tutulumu ve atlantoaksiyel eklem tutulumu saptandı. 3 hastada (%5,4) birden fazla tutulum tipi mevcuttu. 1 hastada AAS ve VS görüldü. Hiçbir hastada atlanto-oksipital eklem patolojisi, vertebral arter basısı, C2 sinir kökü basısı yoktu. Herhangi bir kranioservikal bileşke tutulumu olan ve olmayan hastaların özellikleri Tablo 4.23'te verilmiştir. Tutulum olan hastaların 8'i (%80) kadındı. Tutulumu saptanan hastaların medyan tanı yaşı 45'ti (33-66). Kranioservikal bileşke tutulumu olan 5 hastanın (%50) görüntüleme yapılma sebebi diskopati-radikülopatiydi. Radyolojik tutulumu olan hastalarda ESH ve CRP değerleri arasında anlamlı fark yoktu (sırasıyla p=0,86; p=0,18). Tutulum olan grupta 1 hastada KBH, 1 hastada malignite vardı. Diğer grupta bu iki komorbidite de yoktu.

Tablo 4.23. Psöriatik Artrit Hastalarında Tutulum Varlığına Göre Genel Özellikler

| | Tüm PsA hastaları (n=55) | Tutulum(+) (n=10) | Tutulum(-) (n=45) | p |
|---------------------------------|-----------------------------|----------------------|----------------------|------|
| Kadın, n(%) | 45 (81,8) | 8 (80) | 37 (82,2) | 0,87 |
| Tanı yaşı* | 45 (35-52) | 45 (33-66) | 44 (14-75) | 0,47 |
| Hastalık süresi* | 2 ((-7) – 35) | 5 ((-2) – 23) | 1 ((-7) – 35) | 0,21 |
| <i>Görüntüleme nedeni, n(%)</i> | | | | 0,56 |
| - Hastalık tutulum şüphesi | 17 (30,9) | 2 (20) | 15 (33,3) | |
| - Baş-boyun ağrısı | 10 (18,2) | 2 (20) | 8 (17,8) | |
| - Diskopati-radikülopati | 16 (29,1) | 5 (50) | 11 (24,4) | |
| - Travma | 5 (9,1) | 1 (10) | 4 (8,9) | |
| - Diğer/bilinmiyor | 7 (12,7) | 0 | 7 (15,5) | |
| <i>Komorbidite, n(%)</i> | | | | |
| -DM | 14 (25,5) | 2 (20) | 12 (26,7) | 0,66 |
| -HT | 20 (36,4) | 5 (50) | 15 (33,3) | 0,32 |
| -HL | 8 (14,5) | 2 (20) | 6 (13,3) | 0,59 |
| -KBH | 1 (1,8) | 1 (10) | 0 | 0,03 |
| -Malignite | 1 (1,8) | 1 (10) | 0 | 0,03 |
| -Diğer | 29 (52,7) | 5 (50) | 24 (53,3) | 0,85 |
| <i>Sigara, n(%)</i> | | | | |
| - Hiç içmemiş | 10 (18,2) | 3 (30) | 7 (15,6) | 0,55 |
| - Aktif veya bırakmış | 27 (49,1) | 4 (40) | 23 (51,1) | |
| - Bilinmiyor | 18 (32,7) | 3 (30) | 15 (33,3) | |
| <i>İlaçlar, n(%)</i> | | | | |
| -Glukortikoid | 22 (40,0) | 7 (70) | 15 (33,3) | 0,03 |
| -csDMARD | 42 (76,4) | 9 (90) | 33 (73,3) | 0,26 |
| -bDMARD | 24 (43,6) | 2 (20) | 23 (51,1) | 0,07 |
| ESH* (mm/saat) | 13(2-62) | 14 (2-36) | 13 (2-62) | 0,86 |
| CRP* (mg/dl) | 0,4(0,1-11,8) | 0,3 (0,1-1,3) | 0,4 (0,1-11,9) | 0,18 |

DM:tip 2 diabetes mellitus, HT:hipertansiyon, HL: hiperlipidemi, KBH: kronik böbrek hastalığı; csDMARD:konvansiyonel DMARD, bDMARD: biyolojik DMARD, ESH:Eritrosit Sedimentasyon Hızı, CRP:C-reaktif protein, RF:romatoid faktör, anti-CCP:anti-citrullinated peptide
*Veriler ortanca değer (en düşük-en yüksek) olarak verilmiştir.

4.4.2.1. Psöriatik Artrit Hastalarında Kranioservikal Bileşke Tutulumu

Alt Tipleri

PsA hastalarında kranioservikal bileşke tutulumu alt tiplerinde cinsiyet açısından fark saptanmadı, 2/55 hastada (%3,6) AAS saptandı. 2 hastanın da rotasyonel AAS olduğu görüldü. Hastaların her ikisi de kadındı. Birinci hastaya 56 yaşında tanı konulmuş, tanı konulduktan 7 yıl sonra travma sebebiyle görüntüleme

yapılmıştı. Bu hastanın aynı zamanda vertikal subluksasyonunun olduğu da görüldü. Diğer hastaya 33 yaşında tanı konulmuş, tanıdan 12 yıl sonra hastalık tutulum şüphesiyle görüntüleme yapılmıştı. AAS'ye bağlı spinal kord basısı görülmedi.

Tüm PsA hastaların atlantoaksiyal aralığı ortanca 1,6 (0-2,8) mm olarak hesaplandı. 32 hastanın konvansiyonel servikal grafisi de mevcuttu. Bu hastaların atlantoaksiyal aralıkları ortanca 1,75 (0,6-3,5) mm olarak hesaplandı. Radyografilerde $AAA \geq 3$ mm olan iki hastanın da MRG/BT ile AAA ölçümleri < 3 mm olarak görüldü ve AAS saptanmadı. Servikal mSASSS ortanca 0 (0-15) olarak hesaplandı. 10/32 (%31,2) hastada osteofit, 9/32 (%28) hastada sindesmofit, 3/32 (%9,3) hastada köprüleşme görüldü.

6/55 PsA hastasında (%10,9) vertikal subluksasyon saptandı. Vertikal subluksasyon saptanan hastaların hiçbirinde beyin sapı basısı görülmedi. VS saptanan hastaların ortalama tanı yaşı 51 (36-66) olarak görüldü. PsA tanısı konulduktan ortalama 5,8 yıl sonra görüntüleme yapılmıştı. 1 hastaya hastalık tutulum şüphesiyle, 2 hastaya baş-boyun ağrısı sebebiyle, 2 hastaya diskopati-radikülopati sebebiyle ve 1 hastaya travma sebebiyle görüntüleme yapılmıştı.

Odontoid proste 2 hastada rezorpsiyon ve pannus görüldü. Hastaların ikisi de kadın olup, birinci hastaya 66 yaşında tanı konulmuştu. Fakat görüntüleme, tanı konulmadan 2 yıl önce baş-boyun ağrısı sebebiyle yapılmıştı. Diğer hasta ise 50 yaşında PsA tanısı almış, 68 yaşındayken diskopati-radikülopati sebebiyle görüntüleme yapılmıştı.

1/55 hastada (%1,8) SAS saptanırken, SAS'a bağlı spinal kord basısı gözlenmedi. Bu hastanın tanı yaşı bilgisine ulaşamadı. Cinsiyeti kadındı ve diskopati-radikülopati sebebiyle görüntüleme yapılmıştı. 2/55 hastada (%3,6) atlanto-aksiyal eklem patolojisi görüldü. Hastalardan birinde atlanto-aksiyal eklemdede darlık, diğerinde sinovit görüldü. PsA hastalarında atlanto-oksipital eklem patolojisi görülmedi.

5. TARTIŞMA

Kraniyoservikal bileşke anatomik olarak değerlendirmesi güç, hastaların semptomlarının net olarak anlaşılamadığı “gözden kaçan” bir eklem bölgesidir. Özellikle romatoid artrit gibi periferik eklemlerin ön planda tutulduğu bir hastalıkta servikal bölge daha da fazla ihmal edilmektedir. Öte yandan spondiloartrit hastalarında, diğer bir deyişle ankilozan spondilit ve psöriatik artritte, servikal bölge tutulumunda ön planda servikal vertebralardaki entezal/kemik değişiklikleri ön plana çıkmaktadır. Biz çalışmamızda inflamatuvar artritlerdeki bu gözden kaçmayı hesaba katarak, son 10 yıl içerisinde Hacettepe Üniversitesi hastanelerinde değerlendirilmiş, inflamatuvar artriti olan ve en az bir defa servikal MRG/BT görüntülemesi olan yaklaşık 450 hastayı retrospektif olarak ele aldık. Literatür ile uyumlu olacak şekilde başta RA hastaları olmak üzere daha az sıklıkla da AS ve PsA hastalarında kraniyoservikal bileşke patolojileri saptadık. RA hastalarında herhangi bir tutulum her iki hastadan birisinde saptanacak kadar sıktı. AS hastalarında dört hastadan birisinde, PsA hastalarının ise beş hastadan birisinde kraniyoservikal bileşke tutulumu olduğunu saptadık. Zang T ve Pope J 2015 yılında RA hastalarında kraniyoservikal bileşke tutulumu ile ilgili önemli bir metaanaliz yayınlamışlardır (3). Bu metaanalizde 59 çalışma incelenmiştir ve 12’sinde RA’ya bağlı herhangi bir servikal değişiklik rapor edilmiştir. Bu metaanalizde toplam 3559 RA hastasının %45’inde herhangi bir servikal patoloji rapor edilmiştir. Bu oran bizim çalışmamızda saptadığımız %50 kraniyoservikal tutulumuna oldukça yakındır.

Kraniyoservikal bileşke patolojilerini tutulum şekillerini gruplayarak değerlendirmek daha uygundur. Nitekim kraniyoservikal patolojiler denildiğinde; atlanto-aksiyal alandaki subluksasyonlar, odontoid prosesin vertikal olarak Chamberlain hattını aşarak yukarı çıkması, diğer deyişle vertikal subluksasyonlar ön planda akla gelmektedir. Öyle anlaşılmaktadır ki anatomik yapıdan dolayı asıl patolojik hedef doku odontoid proses ve belki de çevresindeki ligamentöz yapılardır. Odontoid proses RA hastalarında sıklıkta etkilenen bir yerdir. Atlas ile arasında olan ligamanların laksisitesi ile oluşan instabiliteler dışında, odontoid prosesin kendisi de inflamatuvar süreçten primer olarak etkilenmektedir. Odontoid proste ortaya çıkan patolojiler muhtemelen diğer saptayabildiğimiz değişikliklerin de asıl nedenini

oluşturmaktadır. Bu bakış açısı ile değerlendirdiğimizde, bizim çalışmamızın belki de en önemli bulgularından birisi odontoid prosesin RA hastalarının üçte birinde tutulmuş olmasıdır. Bilindiği üzere RA, kemiklerde erozyonlar ile giden bir kronik inflamatuvar artrit hastalığıdır. Odontoid proste rezorpsiyon da, odontoid kemiği etkilenen hastaların hemen hepsinde saptanmıştır. Ayrıca tüm RA hastalarının yaklaşık beşte birinde odontoid proste pannus dokusu görülmüştür. Bizim çalışmamızın retrospektif karakterinden dolayı hastaların fonksiyonel durumunu, periferdeki eroziv hastalıkları değerlendirmek mümkün olmamıştır, bu durum bizim eksiklerimizden birisidir. Yine de odontoid prosesin bu kadar ön planda tutulmuş olması oldukça önemli bir bulgudur. Çalışmamızda ayrıca RA hastalarında odontoid tutulumu ile ilişkili olası risk faktörleri de incelenmiştir. Yapılan çok değişkenli analizde erkek cinsiyet (yaklaşık 3 kat), CRP yüksekliği 1,1 kat ve anti-CCP pozitifliği yaklaşık 2,5 kat olmak üzere odontoid proses tutulumu açısından risk artışına neden olduğu bulunmuştur. Olah C ve arkadaşlarının 49 kadın RA hastasını AAS ve odontoid proses erozyonu açısından değerlendirdikleri çalışmada odontoid proses erozyonu olan 8 hasta ile erozyonu olmayan 41 hasta karşılaştırılmış; CRP, anti-CCP pozitifliği, ESH ve CRP açısından fark saptanmamıştır (90). Bu durum hastaların hepsinin kadın olması ve hasta sayısının az olması ile açıklanabilir. RA daha önce bahsedildiği gibi kemik erozyonları ile giden bir kronik inflamatuvar hastalıktır. Oldukça iyi bilinmektedir ki, anti-CCP pozitifliği RA'da eroziv hastalık ile ilişkilidir. Bizim çalışmamızda anti-CCP ve odontoid proses arasındaki ilişki de bu açıdan değerlendirildiğinde bize oldukça yol gösterici bilgiler vermektedir. Bizim sonuçlarımıza göre şu şekilde bir çıkarımda bulunulabilir; RA hastalarında muhtemel hedef anatomik alanlardan birisi odontoid prostedir ve anti-CCP pozitif erkek hastalarda, hele de akut faz yanıtı yüksek ise odontoid proses tutulumu klinisyenin her zaman aklında durmalıdır. Erkek cinsiyet burada oldukça önemlidir. RA bilindiği üzere kadınlarda daha sıklıkla görülen bir hastalıktır. Bizim çalışmamızda da hastaların yaklaşık %80'i kadınlardan oluşmaktadır. Öte yandan erkek RA hastalarında ekstra-artiküler gidiş, örneğin intertisyel akciğer hastalığı, daha ön plandadır. Odontoid proses tutulumunda da erkek cinsiyetin ön plana çıkması, RA'da ciddi tutulum yerlerinden birisi olarak düşündürmektedir.

RA hastalarında kraniyoservikal bileşke tutulumu denildiğinde ilk aklımıza gelen tutulumların başında atlanto-aksiyal sublüksasyon (AAS) gelmektedir. Nitekim Zang T ve Pope J 2015 yılında yayınlanan metaanalizlerinde AAS'nin en sık tutulum şekli olduğunu belirtmişlerdir (3). Buna göre asıl olarak anterior AAS olmak üzere 2737 RA hastasının %27'sinde AAS vardır. Bu sonuçlar bizim saptadığımız RA hastalarında görülen yaklaşık %8'lik AAS oranı ile çelişiyor gözükmemektedir. Ancak veriye daha yakın baktığımızda bu çelişki gibi duran sonuçların bazı nedenleri olduğu görünmektedir. Şöyle ki, bizim çalışmamızda RA hastalarının ortalama hastalık süresi 5 yıldır. Ayrıca yaptığımız çok değişkenli analizde, RA'da AAS gelişimini belirleyecek en önemli faktörün hastalık süresi olduğu saptanmıştır. Nitekim AAS gelişmiş olan hastaların hastalık süresi de gelişmeyenlere göre oldukça uzundur (yaklaşık 11,5 yıla karşı 4,5 yıl). Metaanalizde AAS sıklığı %27 olarak saptanmış olmakla birlikte bu hastaların ortalama hastalık süresi 12 yıldır. Yine aynı metaanalizde AAS progresyon yılı hesaplanmıştır ve yılda 100 hastanın 4'ünde AAS progresyon gelişeceği hesaplanmıştır. Bu sonuçlardan yola çıkarak, bizim çalışmamızda saptadığımız göreceli düşük AAS'ın kısa süreli hastalık takibi ile ilişki olabileceğini düşünmekteyiz.

Odontoid proses ile C1 arkı arasındaki ilişkinin bozularak odontoid prosesin vertikal olarak beyin sapına doğru ilerlemesi oldukça rahatsız edici bir bulgudur. Postmortem yapılan bir çalışmada RA hastalarının %10'unda fatal medüller bası görülmüştür (104). Bu oranlar vertikal sublüksasyonun RA hastalarında hiç de nadir olmadığını düşündürmektedir. Bizim çalışmamızda da vertikal sublüksasyon tüm RA hastalarının yaklaşık %12'sinde saptanmıştır. Yukarıda bahsedilen RA'da kraniyoservikal bileşke tutulumu ile ilgili metaanaliz sonuçlarında da %11 hastada (%95 GA %10-19) vertikal sublüksasyon saptanmıştır (3). Bu oran bizim çalışmamızla birebir uyumludur. Önemli olarak bizim çalışmamızda, AAS'den farklı şekilde, vertikal sublüksasyon gelişimi ile hastalık süresi arasında bir ilişki saptanmamıştır. Bu nedenle çalışmamızda RA hastalık süresinin 5 yıl olmasının vertikal sublüksasyon üzerine anlamlı etki yapmadığı düşünülebilir.

İlginç olarak bizim çalışmamızda vertikal sublüksasyon sadece RA hastalarında görülmemiştir, oldukça yüksek oranlarda AS ve PsA hastalarında da karşımıza çıkmıştır. AS ve PsA'da vertikal sublüksasyon ile ilgili bilgiler yok

denecek kadar azdır. RA ve AS/PsA'da ortaya çıkan vertikal sublüksasyonlar arasında bazı önemli farklılıklar göze çarpmaktadır. Bunların arasında en önemlilerinden birisi spinal kord/medulla basısıdır. RA'ya bağlı vertikal sublüksasyon gelişmiş hastaların dörtte birinde kord basısı varken, spondilit hastalarında bu oran oldukça düşüktür, PsA'da yoktur. Bu durum bize RA ve SpA hastalarında vertikal sublüksasyon gelişme mekanizmalarının farklı olduğunu düşündürmektedir. Vertikal sublüksasyonda RA ve AS hastaları arasındaki önemli farklardan birisi de MRG/BT isteme endikasyonlarında karşımıza çıkmaktadır. Çalışmamızda travma nedeniyle MRG/BT çekilen bir hasta alt grubu bulunmaktadır. Bu grup tesadüfen görüntüleme yapılmış olan hastalar olarak da ele alınabilir. RA hastalarında travma nedeniyle görüntüleme yapıldığında atlanto-aksiyal sublüksasyon, vertikal sublüksasyon gibi önemli tutulum paternleri görülmemiştir. RA hastalarında klinik şüphe varlığında değerlendirilen MRG/BT'de bahsedilen tutulumlar saptanmaktadır. Ancak AS hastalarında travma nedeniyle, başka deyişle tesadüfen, MR/BT değerlendirildiğinde oldukça yüksek oranda vertikal sublüksasyon yakalanmaktadır. Bu sonuçlar dolaylı olarak bize şu bilgiyi göstermektedir. RA hastalarında vertikal sublüksasyon geliştiğinde hastayı/doktoru rahatsız etmekte ve klinisyeni ileri görüntülemeye yönlendirmektedir. Oysa AS hastalarında vertikal sublüksasyon önemli bir oranda tesadüfen saptanmaktadır, zaten bu hastalarda spinal kord basısı gibi bulguların ortaya çıkmaması da bu öngörüğü desteklemektedir. Çalışmamızın retrospektif karakteri nedeniyle hastaların nörolojik bulgularını bilmemekteyiz. Bu nedenle daha ileri yorumda bulunmak mümkün olmamaktadır. Vertikal sublüksasyonun RA ve SpA hastalarındaki bu farklılıkları üzerinde prospektif kontrollü çalışmalar yapılması gerektiği düşünülmektedir.

Bizim çalışmamızda oldukça ilginç bir bulgu daha saptanmıştır. Çalışmaya alınan 459 inflamatuvar artrit hastasının 40'ına tanıdan önce servikal MRG/BT çekilmiştir. Dolayısıyla bu hastalarda belki de "*pre-klinik dönemde*" servikal görüntüleme yapılmıştır. Bu önermeyi özellikle RA hastalarında daha rahat yapabilmekteyiz. Ancak AS hastalarında klinik bulgular ile tanı konulması arasındaki süre yılları alabildiği için servikal görüntüleme yapıldığı sırada hastalarda zaten tanı konulmamış bir spondiloartit olabilir, çalışmamızın retrospektif karakterinden dolayı bu konuda ileri yorum yapmak doğru değildir. Öte yandan RA

hastalarında pre-klinik evre iyi bilinen bir durumdur. Bizim RA hasta grubumuzda pre-klinik dönemde servikal MR çekilen 19 hastanın 1'inde vertikal subluksasyon vardır, 3 hastada ise odontoid proste rezorpsiyon görülmektedir. Vertikal subluksasyon olan bu bir hastada MRG'den iki yıl sonra klinik tablo oturmuş ve RA tanısı konulmuştur. Her ne kadar hasta sayısı yetersiz olsa da vertikal subluksasyonun çok erken dönemde de ortaya çıkabileceğini göstermesi açısından akılda kalması gereken çok değerli bir bulgudur. 2014 yılında yayınlanan küçük bir vaka serisinde RA kliniği ortaya çıkmadan önce kraniyoservikal bileşke tutulumu olabilecek 3 hastanın bilgileri sunulmuştur (117). Sonuçta pre-klinik evrede kraniyoservikal bileşke tutulumunun başka kohortlarda da değerlendirilmesi ve doğrulanması gerekmektedir.

Bizim çalışmamızda olduğu gibi benzer yöntem kullanılarak RA, AS ve PsA hastalarında kraniyoservikal bileşke değerlendirilmesi yapılan çalışma literatürde bulunmamaktadır. Biz çalışmamızda RA'nın her ne kadar kraniyoservikal bileşkeyi belirgin olarak tuttuğunu bulmuş olsak da AS ve PsA'da da bu bölge önemli bir hasta grubunda etkilenmiştir. Ne yazık ki ankilozan spondilit hastalarında kraniyoservikal bileşke tutulumu ile ilgili yapılan çalışmalar RA'ya göre kısıtlıdır. 1995 yılında yayınlanmış olan Ramos-Remus C ve arkadaşlarının bir çalışmasında 103 AS hastasının konvansiyonel servikal grafisinde AAS %21, vertikal subluksasyon %2 sıklıkta saptanmıştır (9). Bu çalışmada kraniyoservikal bileşke ileri görüntüleme yöntemleri ile değerlendirilmemiştir. Bizim hastalarımızın da konvansiyonel servikal grafileri değerlendirilmiştir ve yukarıda bahsedilen çalışmaya göre oldukça düşük değerler saptanmıştır. 2001 yılında Lee HS ve arkadaşlarının yayınladığı bir çalışmada ise hastalık süresi yaklaşık 11 yıl olan 112 AS hastası değerlendirilmiştir (94). Bu çalışmada AAS sıklığı %11,7 olarak saptanmıştır. Bu çalışma metodolojik olarak daha tutarlı olarak değerlendirilebilir. Bizim çalışmamızda hastalık süresi 4 yıl olan AS hastalarında AAS sıklığı %5 olarak saptanmıştır. Belki de RA'ya benzer şekilde yıllar içerisinde AS hastalarında da AAS görülme sıklığı artıyor olabilir, bu konuda da ileri çalışmalar gereklidir. Literatürde AS hastalarında odontoid proses tutulumu, vertikal subluksasyon, atlanto-aksiyal eklem, atlanto-oksipital eklem tutulumları ile ilgili detaylı çalışmalar çok fazla bulunmamaktadır. Bizim çalışmamız AS'de kraniyoservikal tutulumun farklı komponentlerini göstermesi açısından

oldukça değerlidir. Aynı zamanda RA ve PsA ile karşılaştırıldığında da hastalıkların farklılıkları ortaya konulabilmektedir. Özellikle odontoid prosesin her ne kadar RA kadar olmasa da tutulabilir olması dikkate değer bir bulgudur.

PsA'da kraniyoservikal bileşke tutulumu ile ilgili çalışmalar çok daha azdır. 1992 yılına ait eski bir çalışmada konvansiyonel grafilere bağlı değerlendirmede AAS tutulumu 57 PsA hastasında %23 oranında saptanmıştır (7). Bu oranların oldukça yanıltıcı olduğunu düşünmekteyiz. Çalışma muhtemelen seçilmiş bir hasta grubunda değerlendirilmiştir. Nitekim Queiro R ve arkadaşlarının 2002 yılında yayınlanan çalışmalarında konvansiyonel grafi ile değerlendirilen 100 PsA hastasının sadece birisinde AAS saptanmıştır (8). Literatürde MRG/BT ile ilgili ileri çalışmaların PsA hastalarında olmadığı göze çarpmaktadır. Bizim çalışmamızda MRG/BT görüntülemeye göre AAS sıklığı sadece %3,6 olarak saptanmıştır. Yukarıda da değinildiği gibi vertikal sublüksasyon RA ve AS'ye benzer şekilde oldukça belirgin bir oranda saptanmıştır. Ancak hiçbir hastamızda spinal kord basısının saptanmamış olması da akılda tutulması gereken önemli bir bulgudur. PsA hastalarında odontoid proses sadece küçük bir hasta grubunda etkilenmiştir. Bu açıdan RA ve PsA belirgin ayrışmaktadır.

İnflamatuvar artrit hastalarında BT/MR görüntülerinin yanı sıra eğer var ise konvansiyonel grafilere de değerlendirilmiştir. Özellikle atlanto-aksiyal mesafe ölçülmüştür. Sonuçlar altın standart olan MRG/BT ile karşılaştırılmıştır. Ne yazık ki sonuç çıkarılması için yeterli hasta sayısına ulaşmak mümkün olmamıştır. MRG/BT ve konvansiyonel grafilere arasındaki korelasyon zayıf bulunmuştur. Bunun nedenlerinden birisi konvansiyonel grafilere hemen çoğunun nötral pozisyonda çekilmiş olması olabilir. Bilindiği üzere atlanto-aksiyal mesafeyi değerlendirmek için ideal çekim şekli hastanın başının fleksiyonda iken görüntünün alınmasıdır. Hasta sayısındaki azlık ve teknik yetersizlikler nedeniyle konvansiyonel grafi ve MR/BT'nin karşılaştırılması ile ilgili ileri yorum yapılamamıştır. Bu konuda da prospektif çalışmalar konvansiyonel grafideki kestirim noktasının belirlenmesi açısından yararlı olabilir.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı retrospektif karakterinden kaynaklanmaktadır. Hastaların görüntüleme dönemindeki aktivitesi, ilaç kullanımı, fonksiyonel durumları, nörolojik semptomları ile ilgili ileri yorumlarda bulunmak

mümkün olmamıştır. Özellikle ileri görüntüleme sırasında uygun nörolojik muayene ve sorgulamalar bize oldukça değerli bilgiler verebilirdi. Bu nedenle özellikle RA hastalarında uzun soluklu bir prospektif çalışmaya belirgin gereksinim vardır. Kranioservikal bileşkedeki anormalliklerin benzer yaş ve cinsiyetteki kontrol grubu ile karşılaştırılmamış olması da çalışmamızın eksiklerinden birisidir.

Çalışmamızın en önemli özelliklerinden birisi oldukça geniş bir hasta grubunda ileri görüntüleme yöntemleri ile kranioservikal bileşkenin değerlendirilmiş olmasıdır. Görüntülerin hastanın klinik bulgularına kör olan radyoloji uzmanları tarafından tekrar değerlendirilmiş olması çalışmamızın oldukça güçlü bir tarafıdır. Bizim çalışmamızda daha önce literatürde hiç yapılmamış bir şekilde kranioservikal bileşkeyi etkileyebilecek RA, AS ve PsA hastalarının benzer metodoloji ile karşılaştırılmış olması literatüre oldukça değerli katkılar sunmaktadır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- i. Başta RA olmak üzere AS ve PsA'da kraniyoservikal bileşke tutulumu önemli bir hasta grubunda ortaya çıkmaktadır. Klinik olarak gözden kaçma potansiyeli olan bu bölgenin daha dikkatli değerlendirilmesi gerekmektedir. Özellikle de RA hastalarında servikal bölge tutulumu ile ilgili sorgulamaların günlük pratikte yer alması gerektiği ileri sürülebilir.
- ii. Atlanto-aksiyal subluksasyon, yaş ve hastalık süresi ile artış gösteren, RA'da olduğu kadar AS ve PsA'da da görülebilen bir tutulum yeridir. Genel anestezi altında opere edilecek inflamatuvar artrit hastalarında AAS değerlendirilmesi oldukça önem arz etmektedir. Neyse ki nadiren entübasyon sırasında kord hasarlanması ortaya çıkmaktadır. Yine de hastaya ciddi zararı olabilecek kord paralizilerinin, başta da romatoloji uzmanları olmak üzere anestezi uzmanları tarafından da bilinmesi oldukça önemlidir.
- iii. İnflamatuvar artrit hastalarında odontoid proses hedef dokulardan birisi gibi durmaktadır. Özellikle RA hastalarında belirgin olmakla birlikte AS ve PsA'da da tutulabilmektedir. Özellikle de eroziv hastalık göstergesi olan anti-CCP pozitif hastalarda odontoid prosesin daha sık tutuluyor olması oldukça dikkate değer bir durumdur. Anti-CCP pozitif hastalarda, özellikle erkek cinsiyette, daha dikkatli servikal değerlendirme yapılması gerektiği öne sürülebilir.
- iv. Başta RA olmak üzere pre-klinik evrede dahi kraniyoservikal bileşkenin tutulabilir olması oldukça ilginç bir bulgudur. Hastalıkların patogenezi göstermesi açısından da önemli olabilecek bu saptama üzerine ileri araştırmalara gereksinim vardır.
- v. Vertikal subluksasyon her üç inflamatuvar artrit hasta grubunda da hemen hemen eşit ve belirgin oranlarda saptanmıştır. Görüntüleme yöntemleri ile saptanan bu bulgunun klinik yansımaları üzerinde ileri incelemelere gereksinim vardır. Özellikle AS hastalarında vertikal subluksasyonun tesadüfen çekilen görüntülerde sıklıkla saptanması, ancak kord basısı gibi önemli sorunlara neden olmaması; RA ve SpA'nın mekanistik olarak farklı şekillerde kraniyoservikal bileşkeyi etkilediğini düşündürmektedir. Bu nedenlerle bu bölgenin çok daha dikkatli ve ileri inceleme gerektiren bir alan olduğunu düşünüyoruz.

Hastalıkların patogenezini de belirlemesi açısından bu konuda ileri araştırmalar gerekmektedir.

- vi. Sonuç olarak kraniyoservikal bileşke inflamatuvar artritlerde hedef dokulardan birisidir. Uzun soluklu, prospektif, tedavi cevabının da değerlendirilebildiği çalışmalara şiddetle gereksinim vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Poudel P, Goyal A, Bansal P, Lappin SL. Inflammatory Arthritis. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2020, StatPearls Publishing LLC.; 2020.
2. Taurog JD. The Spondyloarthritides. In: Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 20e. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2018.
3. Zhang T, Pope J. Cervical spine involvement in rheumatoid arthritis over time: results from a meta-analysis. *Arthritis Res Ther*. 2015;17(1):148.
4. Reiter MF, Boden SD. Inflammatory disorders of the cervical spine. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1998;23(24):2755-66.
5. Conlon PW, Isdale IC, Rose BS. Rheumatoid arthritis of the cervical spine. An analysis of 333 cases. *Ann Rheum Dis*. 1966;25(2):120-6.
6. Park WM, O'Brien W. Computer-assisted analysis of radiographic neck lesions in chronic rheumatoid arthritis. *Acta Radiol Diagn (Stockh)*. 1969;8(6):529-34.
7. Salvarani C, Macchioni P, Cremonesi T, Mantovani W, Battistel B, Rossi F, et al. The cervical spine in patients with psoriatic arthritis: a clinical, radiological and immunogenetic study. *Ann Rheum Dis*. 1992;51(1):73-7.
8. Queiro R, Sarasqueta C, Torre JC, Tinture T, López-Lagunas I. Prevalence and predictors of cervical involvement in psoriatic spondyloarthropathy. *J Clin Rheumatol*. 2002;8(1):23-9.
9. Ramos-Remus C, Gomez-Vargas A, Guzman-Guzman JL, Jimenez-Gil F, Gamez-Nava JI, Gonzalez-Lopez L, et al. Frequency of atlantoaxial subluxation and neurologic involvement in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 1995;22(11):2120-5.
10. Joaquim AF, Appenzeller S. Cervical spine involvement in rheumatoid arthritis--a systematic review. *Autoimmun Rev*. 2014;13(12):1195-202.
11. Suarez-Almazor ME, Russell AS. Anterior atlantoaxial subluxation in patients with spondyloarthropathies: association with peripheral disease. *J Rheumatol*. 1988;15(6):973-5.

12. Drosos AA, Pelechas E, Voulgari PV. Radiological Findings of the Cervical Spine in Rheumatoid Arthritis: What a Rheumatologist Should Know. *Curr Rheumatol Rep.* 2020;22(6):19.
13. Joaquim AF, Ghizoni E, Tedeschi H, Appenzeller S, Riew KD. Radiological evaluation of cervical spine involvement in rheumatoid arthritis. *Neurosurg Focus.* 2015;38(4):E4.
14. O'Dell JR, Imboden JB, Miller LD. Chapter 15. Rheumatoid Arthritis. In: Imboden JB, Hellmann DB, Stone JH, eds. *CURRENT Diagnosis & Treatment: Rheumatology*, 3e. New York, NY: The McGraw-Hill Companies; 2013.
15. Shah A, St. Clair EW. Rheumatoid Arthritis. In: Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 20e. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2018.
16. van der Woude D, van der Helm-van Mil AHM. Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2018;32(2):174-87.
17. MacGregor AJ, Snieder H, Rigby AS, Koskenvuo M, Kaprio J, Aho K, et al. Characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins. *Arthritis Rheum.* 2000;43(1):30-7.
18. McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2011;365(23):2205-19.
19. Firestein GS, McInnes IB. Immunopathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *Immunity.* 2017;46(2):183-96.
20. Giannini D, Antonucci M, Petrelli F, Bilia S, Alunno A, Puxeddu I. One year in review 2020: pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2020;38(3):387-97.
21. Balandraud N, Roudier J. Epstein-Barr virus and rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine.* 2018;85(2):165-70.
22. Halenius A, Hengel H. Human cytomegalovirus and autoimmune disease. *Biomed Res Int.* 2014;2014:472978.

23. Perricone C, Ceccarelli F, Saccucci M, Di Carlo G, Bogdanos DP, Lucchetti R, et al. Porphyromonas gingivalis and rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2019;31(5):517-24.
24. Horta-Baas G, Romero-Figueroa MDS, Montiel-Jarquín AJ, Pizano-Zárate ML, García-Mena J, Ramírez-Durán N. Intestinal Dysbiosis and Rheumatoid Arthritis: A Link between Gut Microbiota and the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *J Immunol Res*. 2017;2017:4835189.
25. Xu H, Yin J. HLA risk alleles and gut microbiome in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2019;33(6):101499.
26. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016;388(10055):2023-38.
27. Garrod A. *A Treatise on Rheumatism and Rheumatoid Arthritis*. (C Griffen, London, 1890). London: C Griffen; 1890.
28. Aletaha D, Smolen JS. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis: A Review. *Jama*. 2018;320(13):1360-72.
29. Burmester GR, Pope JE. Novel treatment strategies in rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2017;389(10086):2338-48.
30. Efthimiou P. *Absolute Rheumatology Review*. Switzerland: Springer; 2020.
31. Michael H, Weisman M. *OXFORD AMERICAN RHEUMATOLOGY LIBRARY Rheumatoid Arthritis*: Oxford University Press; 2011.
32. Kay J, Upchurch KS. ACR/EULAR 2010 rheumatoid arthritis classification criteria. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51 Suppl 6:vi5-9.
33. Einig M, Higer HP, Meairs S, Faust-Tinnefeldt G, Kapp H. Magnetic resonance imaging of the craniocervical junction in rheumatoid arthritis: value, limitations, indications. *Skeletal Radiol*. 1990;19(5):341-6.
34. England BR, Tiong BK, Bergman MJ, Curtis JR, Kazi S, Mikuls TR, et al. 2019 Update of the American College of Rheumatology Recommended Rheumatoid Arthritis Disease Activity Measures. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019;71(12):1540-55.
35. Paulus HE, Ramos B, Wong WK, Ahmed A, Bulpitt K, Park G, et al. Equivalence of the acute phase reactants C-reactive protein, plasma viscosity, and Westergren erythrocyte sedimentation rate when used to calculate

- American College of Rheumatology 20% improvement criteria or the Disease Activity Score in patients with early rheumatoid arthritis. Western Consortium of Practicing Rheumatologists. *J Rheumatol*. 1999;26(11):2324-31.
36. Prevoo ML, van 't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1995;38(1):44-8.
 37. Aletaha D, Nell VP, Stamm T, Uffmann M, Pflugbeil S, Machold K, et al. Acute phase reactants add little to composite disease activity indices for rheumatoid arthritis: validation of a clinical activity score. *Arthritis Res Ther*. 2005;7(4):R796-806.
 38. Smolen JS, Breedveld FC, Schiff MH, Kalden JR, Emery P, Eberl G, et al. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. *Rheumatology (Oxford)*. 2003;42(2):244-57.
 39. Pincus T, Swearingen CJ, Bergman M, Yazici Y. RAPID3 (Routine Assessment of Patient Index Data 3), a rheumatoid arthritis index without formal joint counts for routine care: proposed severity categories compared to disease activity score and clinical disease activity index categories. *J Rheumatol*. 2008;35(11):2136-47.
 40. Parekh K, Taylor WJ. The patient activity scale-II is a generic indicator of active disease in patients with rheumatic disorders. *J Rheumatol*. 2010;37(9):1932-4.
 41. Marc C. Hochberg AS, Ellen M Gravallesse, Josef S. Smolen, Michael E. Weinblatt, Michael H. Weisman. Spondyloarthritis and Psoriatic Arthritis. In: Hochberg M, ed. *Rheumatology, 2-Volume Set*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2019:993-1090.
 42. Gary Firestein RB, Sherine E Gabriel, Iain B McInnes, James O'Dell. Spondyloarthritis. *Firestein & Kelley's Textbook of Rheumatology, 2-Volume Set*. 11th ed. Philadelphia: Elsevier 2021:1307-95.
 43. Singh JA, Saag KG, Bridges SL, Jr., Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016;68(1):1-25.

44. Dhillon S. Tofacitinib: A Review in Rheumatoid Arthritis. *Drugs*. 2017;77(18):1987-2001.
45. Wang R, Ward MM. Epidemiology of axial spondyloarthritis: an update. *Curr Opin Rheumatol*. 2018;30(2):137-43.
46. Stolwijk C, Boonen A, van Tubergen A, Reveille JD. Epidemiology of spondyloarthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2012;38(3):441-76.
47. Onen F, Akar S, Birlik M, Sari I, Khan MA, Gurler O, et al. Prevalence of ankylosing spondylitis and related spondyloarthritides in an urban area of Izmir, Turkey. *J Rheumatol*. 2008;35(2):305-9.
48. Alamanos Y, Papadopoulos NG, Voulgari PV, Karakatsanis A, Siozos C, Drosos AA. Epidemiology of ankylosing spondylitis in Northwest Greece, 1983-2002. *Rheumatology (Oxford)*. 2004;43(5):615-8.
49. Hukuda S, Minami M, Saito T, Mitsui H, Matsui N, Komatsubara Y, et al. Spondyloarthropathies in Japan: nationwide questionnaire survey performed by the Japan Ankylosing Spondylitis Society. *J Rheumatol*. 2001;28(3):554-9.
50. Carbone LD, Cooper C, Michet CJ, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Melton LJ, 3rd. Ankylosing spondylitis in Rochester, Minnesota, 1935-1989. Is the epidemiology changing? *Arthritis Rheum*. 1992;35(12):1476-82.
51. Bakland G, Nossent HC. Epidemiology of spondyloarthritis: a review. *Curr Rheumatol Rep*. 2013;15(9):351.
52. Scotti L, Franchi M, Marchesoni A, Corrao G. Prevalence and incidence of psoriatic arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2018;48(1):28-34.
53. Stolwijk C, van Onna M, Boonen A, van Tubergen A. Global Prevalence of Spondyloarthritis: A Systematic Review and Meta-Regression Analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016;68(9):1320-31.
54. Hanova P, Pavelka K, Holcatova I, Pikhart H. Incidence and prevalence of psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis, and reactive arthritis in the first descriptive population-based study in the Czech Republic. *Scand J Rheumatol*. 2010;39(4):310-7.
55. Michael H. Weisman JDR, Desiree van der Heijde. *Ankylosing Spondylitis and The Spondyloarthropathies*. 1st ed. Philadelphia: Mosby; 2006.

56. Dougados M, Baeten D. Spondyloarthritis. *Lancet*. 2011;377(9783):2127-37.
57. Ritchlin CT, Colbert RA, Gladman DD. Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med*. 2017;376(10):957-70.
58. Cottone M, Sapienza C, Macaluso FS, Cannizzaro M. Psoriasis and Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis*. 2019;37(6):451-7.
59. Taurog JD, Chhabra A, Colbert RA. Ankylosing Spondylitis and Axial Spondyloarthritis. *N Engl J Med*. 2016;374(26):2563-74.
60. Inman R, Sieper J. *Oxford Textbook of Axial Spondyloarthritis*: OUP Oxford; 2017.
61. Myers B, Brownstone N, Reddy V, Chan S, Thibodeaux Q, Truong A, et al. The gut microbiome in psoriasis and psoriatic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2019;33(6):101494.
62. Rosenbaum JT, Davey MP. Time for a gut check: evidence for the hypothesis that HLA-B27 predisposes to ankylosing spondylitis by altering the microbiome. *Arthritis Rheum*. 2011;63(11):3195-8.
63. Fragoulis GE, Liava C, Daoussis D, Akriadiadis E, Garyfallos A, Dimitroulas T. Inflammatory bowel diseases and spondyloarthropathies: From pathogenesis to treatment. *World J Gastroenterol*. 2019;25(18):2162-76.
64. Lories RJ. Advances in understanding the pathophysiology of spondyloarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2018;32(3):331-41.
65. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, Brandt J, Braun J, Burgos-Vargas R, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68 Suppl 2:ii1-44.
66. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Akkoc N, Brandt J, Chou CT, et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(1):25-31.
67. Sieper J, van der Heijde D, Landewé R, Brandt J, Burgos-Vagas R, Collantes-Estevez E, et al. New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: a real patient exercise by experts from the Assessment of

- SpondyloArthritis international Society (ASAS). *Ann Rheum Dis.* 2009;68(6):784-8.
68. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum.* 2006;54(8):2665-73.
 69. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol.* 1994;21(12):2286-91.
 70. Lukas C, Landewé R, Sieper J, Dougados M, Davis J, Braun J, et al. Development of an ASAS-endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(1):18-24.
 71. Zochling J. Measures of symptoms and disease status in ankylosing spondylitis: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS), Ankylosing Spondylitis Quality of Life Scale (ASQoL), Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI), Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI), Bath Ankylosing Spondylitis Global Score (BAS-G), Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI), Dougados Functional Index (DFI), and Health Assessment Questionnaire for the Spondylarthropathies (HAQ-S). *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011;63 Suppl 11:S47-58.
 72. Tucker LJ, Coates LC, Helliwell PS. Assessing Disease Activity in Psoriatic Arthritis: A Literature Review. *Rheumatol Ther.* 2019;6(1):23-32.
 73. Mumtaz A, Gallagher P, Kirby B, Waxman R, Coates LC, Veale JD, et al. Development of a preliminary composite disease activity index in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(2):272-7.
 74. Schoels M, Aletaha D, Funovits J, Kavanaugh A, Baker D, Smolen JS. Application of the DAREA/DAPSA score for assessment of disease activity in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(8):1441-7.
 75. Mease PJ. Measures of psoriatic arthritis: Tender and Swollen Joint Assessment, Psoriasis Area and Severity Index (PASI), Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI), Modified Nail Psoriasis Severity Index (mNAPSI),

- Mander/Newcastle Enthesitis Index (MEI), Leeds Enthesitis Index (LEI), Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (SPARCC), Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesis Score (MASES), Leeds Dactylitis Index (LDI), Patient Global for Psoriatic Arthritis, Dermatology Life Quality Index (DLQI), Psoriatic Arthritis Quality of Life (PsAQOL), Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-F), Psoriatic Arthritis Response Criteria (PsARC), Psoriatic Arthritis Joint Activity Index (PsAJAI), Disease Activity in Psoriatic Arthritis (DAPSA), and Composite Psoriatic Disease Activity Index (CPDAI). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63 Suppl 11:S64-85.
76. Ward MM, Deodhar A, Gensler LS, Dubreuil M, Yu D, Khan MA, et al. 2019 Update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(10):1599-613.
 77. Tam LS, Wei JC, Aggarwal A, Baek HJ, Cheung PP, Chiowchanwisawakit P, et al. 2018 APLAR axial spondyloarthritis treatment recommendations. *Int J Rheum Dis*. 2019;22(3):340-56.
 78. Molto A, Sieper J. Peripheral spondyloarthritis: Concept, diagnosis and treatment. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2018;32(3):357-68.
 79. Ramiro S, Smolen JS, Landewé R, van der Heijde D, Dougados M, Emery P, et al. Pharmacological treatment of psoriatic arthritis: a systematic literature review for the 2015 update of the EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(3):490-8.
 80. Singh JA, Guyatt G, Ogdie A, Gladman DD, Deal C, Deodhar A, et al. Special Article: 2018 American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation Guideline for the Treatment of Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(1):5-32.
 81. Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, de Wit M, Cutolo M, Dougados M, et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the

- management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(3):499-510.
82. Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ, Soriano ER, Laura Acosta-Felquer M, Armstrong AW, et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(5):1060-71.
 83. Schemoul J, Poulain C, Claudepierre P. Treatment strategies for psoriatic arthritis. *Joint Bone Spine.* 2018;85(5):537-44.
 84. Cha TD, An HS. Cervical spine manifestations in patients with inflammatory arthritides. *Nat Rev Rheumatol.* 2013;9(7):423-32.
 85. Shlobin NA, Dahdaleh NS. Cervical spine manifestations of rheumatoid arthritis: a review. *Neurosurg Rev.* 2020.
 86. Daoud L, Kochbati S. Magnetic resonance imaging evaluation of the cervical spine in patients with rheumatoid arthritis. Report of 30 cases. *Tunis Med.* 2009;87(6):375-9.
 87. Göker B. KT. Romatizmal Hastalıklarda Kraniovertebral Bileşke Sorunları. *TürkNöroşir Dergisi.* 2015;2(25):152-8.
 88. Sendur OF TY. Romatoid artritte omurga tutulumu. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg.* 2008;54:15-9.
 89. Younes M, Belghali S, Kriâa S, Zrou S, Bejia I, Touzi M, et al. Compared imaging of the rheumatoid cervical spine: prevalence study and associated factors. *Joint Bone Spine.* 2009;76(4):361-8.
 90. Olah C, Kardos Z, Kostyal L, Hodosi K, Tamasi L, Bereczki D, et al. Assessment of cervical spine involvement in rheumatoid arthritis patients in the era of biologics: a real-life, cross-sectional MRI study. *Rheumatol Int.* 2020;40(6):915-21.
 91. Terashima Y, Yurube T, Hirata H, Sugiyama D, Sumi M. Predictive Risk Factors of Cervical Spine Instabilities in Rheumatoid Arthritis: A Prospective Multicenter Over 10-Year Cohort Study. *Spine (Phila Pa 1976).* 2017;42(8):556-64.

92. Davidson RI, Tyler HR. Bulbar symptoms and episodic aphonia associated with atlanto-occipital subluxation in ankylosing spondylitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1974;37(6):691-5.
93. El Maghraoui A, Bensabbah R, Bahiri R, Bezza A, Guedira N, Hajjaj-Hassouni N. Cervical spine involvement in ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol*. 2003;22(2):94-8.
94. Lee HS, Kim TH, Yun HR, Park YW, Jung SS, Bae SC, et al. Radiologic changes of cervical spine in ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol*. 2001;20(4):262-6.
95. Jenkinson T, Armas J, Evison G, Cohen M, Lovell C, McHugh NJ. The cervical spine in psoriatic arthritis: a clinical and radiological study. *Br J Rheumatol*. 1994;33(3):255-9.
96. Lee JY, Kim JI, Park JY, Choe JY, Kim CG, Chung SH, et al. Cervical spine involvement in longstanding ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2005;23(3):331-8.
97. Blau RH, Kaufman RL. Erosive and subluxing cervical spine disease in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 1987;14(1):111-7.
98. Hunter T. The spinal complications of ankylosing spondylitis. *Semin Arthritis Rheum*. 1989;19(3):172-82.
99. Martel W. The occipito-atlanto-axial joints in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med*. 1961;86:223-40.
100. Czerny C, Grampp S, Henk CB, Neuhold A, Stiskal M, Smolen J. Rheumatoid arthritis of the craniocervical region: assessment and characterization of inflammatory soft tissue proliferations with unenhanced and contrast-enhanced CT. *Eur Radiol*. 2000;10(9):1416-22.
101. Pettersson H, Larsson EM, Holtås S, Cronqvist S, Egund N, Zygmunt S, et al. MR imaging of the cervical spine in rheumatoid arthritis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1988;9(3):573-7.
102. Halla JT, Hardin Jr JG. The spectrum of atlanto axial facet joint involvement in rheumatoid arthritis. 1990;33(3):325-9.

103. Yurube T, Sumi M, Nishida K, Miyamoto H, Kohyama K, Matsubara T, et al. Incidence and aggravation of cervical spine instabilities in rheumatoid arthritis: a prospective minimum 5-year follow-up study of patients initially without cervical involvement. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2012;37(26):2136-44.
104. Mikulowski P, Wollheim FA, Rotmil P, Olsen I. Sudden death in rheumatoid arthritis with atlanto-axial dislocation. *Acta Med Scand*. 1975;198(6):445-51.
105. Slobodin G, Shpigelman A, Dawood H, Rimar D, Croitoru S, Boulman N, et al. Craniocervical junction involvement in ankylosing spondylitis. *Eur Spine J*. 2015;24(12):2986-90.
106. Meijers KA, van Voss SF, François RJ. Radiological changes in the cervical spine in ankylosing spondylitis. 1968;27(4):333-8.
107. Rajak R, Wardle P, Rhys-Dillon C, Martin JC. Odontoid pannus formation in a patient with ankylosing spondylitis causing atlanto-axial instability. *BMJ Case Rep*. 2012;2012.
108. Alaya Z, Lataoui S, Amri D, Zaghouni H, Bouajina E. Atlantoaxial instability: An exceptional complication of ankylosing spondylitis. *The Egyptian Rheumatologist*. 2018;40(2):141-3.
109. Lee JH, Lee S, Lee BG, Song SY, Kim T-H, Joo YB. Manifestations of Cervical Spine Involvement in Longstanding Ankylosing Spondylitis: Atlantoaxial Ankylosis and Atlantoaxial Subluxation. *Jrd*. 2017;24(1):21-6.
110. Van Tilt I, Lories RJ, Westhovens R, de Vlam K. Unusual cervical spine involvement in psoriatic arthritis: a case series. *Clin Rheumatol*. 2009;28(11):1343-6.
111. Quarta L, Corrado A, Melillo N, Trotta A, D'Onofrio F, Maruotti N, et al. Cervical myelopathy caused by periodontoid synovial pannus in a patient with psoriatic arthritis: a case report. *Clin Rheumatol*. 2007;26(8):1380-2.
112. Maas F, Spoorenberg A, Brouwer E, van der Veer E, Bootsma H, Bos R, et al. Radiographic damage and progression of the cervical spine in ankylosing spondylitis patients treated with TNF- α inhibitors: Facet joints vs. vertebral bodies. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2017;46(5):562-8.

113. Sorin S, Askari A, Moskowitz RW. Atlantoaxial subluxation as a complication of early ankylosing spondylitis. Two cases reports and a review of the literature. *Arthritis Rheum.* 1979;22(3):273-6.
114. Chien JT, Chen IH, Lin KH. Atlantoaxial rotatory dislocation with hypoglossal nerve palsy in a patient with ankylosing spondylitis. A case report. *J Bone Joint Surg Am.* 2005;87(7):1587-90.
115. Wysham KD, Murray SG, Hills N, Yelin E, Gensler LS. Cervical Spinal Fracture and Other Diagnoses Associated With Mortality in Hospitalized Ankylosing Spondylitis Patients. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2017;69(2):271-7.
116. Önen MR, Yüvrük E, Sarıkaya C, Naderi S. Atlantoaxial Subluxation In A Patient with Psoriatic Arthritis: A Case Report. *J Turk Spinal Surg.* 2020;31(4):254-6.
117. Del Grande M, Del Grande F, Carrino J, Bingham CO, 3rd, Louie GH. Cervical spine involvement early in the course of rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2014;43(6):738-44.